

BEA

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

94. ÉVFOLYAM • 2018. • 5. SZÁM



1. ábra

Noduláris basalioma cicatrizáló basaliomával az orrháton

2. ábra
Pigmentált basalioma



3. ábra

Kiterjedt morfeiform basalioma az orron

OLÁH JUDIT DR., VARGA ANITA DR., CSÁNYI ILDIKÓ DR., EMRI GABRIELLA DR.,
KISS NORBERT DR., VARGA ERIKA DR., NÉMETH ISTVÁN BALÁZS DR., LENGYEL ZSUZSANNA DR.,
HOLLÓ PÉTER DR.

A rosszindulatú hámeredetű bőrdaganatok klinikai jellemzői és diagnosztikája 2018-ban

Fókuszban a nem-melanoma bőrrákok

217-268 • 2018. október – ISSN 0006–7768 (print) • HU ISSN 2064–261X (online)

BEA

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

Szerkesztőbizottság elnöke:

Kemény Lajos dr.

Főszerkesztő:

Temesvári Erzsébet dr.

Főszerkesztő helyettes:

Marschalkó Márta dr.

Szerkesztő:

Pónyai Györgyi dr.

A szerkesztőbizottság tagjai:

Baló-Banga J. Mátyás dr.	Korom Irma dr.
Bata-Csörgő Zsuzsa dr.	Nagy Károly dr.
Battyáni Zita dr.	Nebenführer László dr.
Daróczy Judit dr.	Oláh Judit dr.
Dobozy Attila dr.	Podányi Beáta dr.
Farkas Beatrix dr.	Remenyik Éva dr.
Gyulai Rolland dr.	Sárdy Miklós dr.
Holló Péter dr.	Schneider Imre dr.
Horkay Irén dr.	Simon Miklós dr.
Horváth Attila dr.	Szegedi Andrea dr.
Hunyadi János dr.	Török László dr.
Husz Sándor dr.	Vasas Lívია dr.
Kárpáti Sarolta dr.	Várkonyi Viktória dr.
Kobza Black Anikó dr.	Wikonkál Norbert dr.

TARTALOM

94. évf. 2018. 5. szám

Oláh Judit dr.:

Ajánlás: Fókuszban a nem-melanoma bőrrákok 219

*Kiss Norbert dr., Anker Pálma, Fésűs Luca dr., Lőrincz Kende dr., Bánvölgyi András dr., Bozsányi Szabolcs,
Wikonkál Norbert dr.:*

A rosszindulatú hámeredetű bőrdaganatok kialakulásának genetikai háttere, új ismeretek a karcinogenezis folyamatában ... 220

*Oláh Judit dr., Varga Anita dr., Csányi Ildikó dr., Emri Gabriella dr., Kiss Norbert dr., Varga Erika dr., Németh István Balázs
dr., Lengyel Zsuzsanna dr., Holló Péter dr.:*

A rosszindulatú hámeredetű bőrdaganatok klinikai jellemzői és diagnosztikája 2018-ban 227

Kis Erika dr., Kádár Zsolt dr., Juhász István dr.:

A sebészi kezelés az elsődleges gyógymód a rosszindulatú hámdaganatok kezelésében 238

Hideghéty Katalin dr., Szakonyi József dr.:

Klasszikus és új modalitások a bőrrákok sugárkezelésében 248

*Lengyel Zsuzsanna dr., Baltás Eszter dr., Ócsai Henriette dr., Kis Erika dr., Tóth-Molnár Edit dr., Gyulai Rolland dr.,
Oláh Judit dr.:*

Aktualitások a nem-melanoma típusú bőrdaganatok helyi kezeléséről és az előrehaladott stádiumú betegek gyógyszeres
terápiájáról 255

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

President of editorial board:

L. Kemény MD

Editor – in – chief:

E. Temesvári MD

Deputy editor – in – chief:

M. Marschalkó MD

Editor:

Gy. Pónyai MD

Editorial Board:

M. J. Baló-Banga MD	I. Korom MD
Zs. Bata-Csörgő MD	K. Nagy MD
Z. Battyáni MD	L. Nebenführer MD
A. Dobozy MD	J. Oláh MD
J. Daróczy MD	B. Podányi MD
B. Farkas MD	É. Remenyik MD
R. Gyulai MD	M. Sárdy MD
P. Holló MD	I. Schneider MD
I. Horkay MD	M. Simon MD
A. Horváth MD	A. Szegedi MD
J. Hunyadi MD	L. Török MD
S. Husz MD	L. Vasas PhD
S. Kárpáti MD	V. Várkonyi MD
A. Kobza Black MD	N. Wikonkál MD

CONTENTS

Vol. 94. N° 5. 2018.

Judit Oláh:

Recommendation: In focus: non-melanoma skin cancers 219

*Norbert Kiss, Pálma Anker, Luca Fésűs, Kende Lőrincz, András Bánvölgyi, Szabolcs Bozsányi,
Norbert Wikonkál:*

Genetic background of malignant epidermal skin cancer and novel insights in the process of carcinogenesis 220

*Judit Oláh, Anita Varga, Ildikó Csányi, Gabriella Emri, Norbert Kiss, Erika Varga, István Balázs Németh,
Zsuzsanna Lengyel, Péter Holló:*

Clinical aspects and diagnosis of malignant epithelial skin cancers. Updates 2018 227

Erika Kis, Zsolt Kádár, István Juhász:

Surgery is the first line treatment in the management of non-melanoma skin cancers 238

Katalin Hideghéty, József Szakonyi:

Classic and new modalities in radiation therapy of skin cancers 248

*Zsuzsanna Lengyel, Eszter Baltás, Henriette Ócsai, Erika Kis, Edit Tóth-Molnár, Rolland Gyulai,
Judit Oláh:*

Update on the topical and systemic treatment in non-melanoma skin cancers 255

Ajánlás: Fókuszban a nem-melanoma bőrrákok

Recommendation: In focus: non-melanoma skin cancers

Világszerte tapasztalható tendencia a fejlett országokban, hogy a várható életkor növekedésével párhuzamosan az idősebb populációra jellemző kórállapotok, köztük a nem-melanoma bőrrákok gyakorisága is nő, ami jelentős közegészségügyi problémát generál. Az utóbbi évtizedekben a barulás divatja jelentős változást hozott a lakosságon belül azok arányában is, akik fokozott napfény expozíciónak vannak kitéve. A napimádók számának növekedése is hozzájárul ahhoz, hogy egyre több olyan beteggel találkozhatunk a bőrgyógyászati rendelőkben, akik halmozottan érintettek a nem-melanoma bőrrákok különböző formáiban. Az elmúlt néhány év immunológiai és molekuláris genetikai kutatásai, valamint a különböző technikai fejlesztések új diagnosztikus és terápiás modalitások megjelenését hozták a nem-melanoma típusú bőrrákos betegek gyógyításában.

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle jelen számával szeretnénk felhívni a szakma figyelmét erre a jövőben várhatóan hatványozottan növekvő betegkörre, valamint arra a szélesedő terápiás fegyvertárra, mely napjainkban a nem-melanoma típusú bőrdaganatok különböző formáinak kezelésére rendelkezésre áll. Hazánkban a házi orvosok feladatkörébe tartozik ugyan a bőrdaganatok szűrése, azonban a bőrgyógyászokra hárul a pontos diagnózis felállításának és az elsődleges terápia megválasztásának felelőssége, mely nagyban meghatározza a beteg sorsát. Szerzőtársaimmal célul tűztük ki, hogy az olvasók – és ezen belül főleg a szakorvosjelölt kollégák – számára összefoglaljuk a napi gyakorlat szempontjából fontos diagnosztikus és terápiás eljárásokat, me-

lyek helyes megválasztásával javíthatjuk e betegcsoport hatékony kezelését.

Ismertetjük a karcinogenezisre vonatkozó legfontosabb új eredményeket, felelevenítjük a releváns klinikai alapismerteket a bőrrákok klinikumáról, majd az új diagnosztikus lehetőségek bemutatásával demonstráljuk, hogy miért szükséges a betegek jelentős hányadát bőr-onkológiai központba irányítani ezzel az egyszerűnek tűnő problémával.

A sebészeti kezelés szakmai szabályainak és a sugárterápiás arzenál újdonságainak bemutatásával az a célunk, hogy a betegek elsődleges ellátására szolgáló modalitásokat minél jobban megismertessük az olvasókkal. A fotodinámiás terápia, a lokális citosztatikus és immunmoduláns kezelés, a krioterápia mind-mind alkalmas eljárások lehetnek e daganatok egyes altípusainak kezelésében, de megválasztásukban számos tényezőt kell mérlegelni a személyre szabott gyógyításban. Végül arról is szót ejtünk, hogy lehetőség nyílik az előrehaladott vagy metasztatizáló basaliómák molekulárisan célzott kezelésére. Áttekintést adunk az áttétes laphámrákos betegek ellátásában a klasszikus kemoterápiás kezelésekk mellett a közeljövőben egyre inkább tért hódító immunonkológiai kezelésekről is.

Prof. Dr. Oláh Judit
Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika
email: lazarne.olah.judit@med.u-szeged.hu

A rosszindulatú hámeredetű bőrdaganatok kialakulásának genetikai háttere, új ismeretek a karcinogenezis folyamatában

Genetic background of malignant epidermal skin cancer and novel insights in the process of carcinogenesis

KISS NORBERT DR.*, ANKER PÁLMA*, FÉSŰS LUCA DR., LÓRINCZ KENDE DR., BÁNVÖLGYI ANDRÁS DR., BOZSÁNYI SZABOLCS, WIKONKÁL NORBERT DR.
Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A fehérbőrű populáció leggyakoribb rosszindulatú daganatai a bőrt érintik. Ezen belül is kiemelendő gyakoriságuk tekintetében a bazálisjeles- és a spinocelluláris karcinóma által alkotott hámeredetű bőrtumrok csoportja. Bár ezek mortalitása alacsony, előrehaladott esetben komoly szövetdestrukciót okozhatnak, a spinocelluláris karcinóma pedig áttétet is képezhet. Mivel incidenciájuk jelentősen emelkedett az elmúlt évtizedekben, különös figyelmet érdemelnek etiológiai tényezőik. A precancerosus léziók diagnosztizálása és mielőbbi kezelése, valamint a predisponáló genetikai szindrómák ismerete is szükséges kialakulásuk megelőzésében. A molekuláris biológiai háttér egyre mélyebb feltárásával olyan jelátviteli folyamatok kerültek előtérbe, melyek fontos előrelépést jelentenek a célzott terápiás szerek kifejlesztésében.

Kulcsszavak:
hámeredetű bőrtumrok –
fotokarcinogenezis – basalsejtes carcinoma –
spinocellularis carcinoma – célzott terápia

SUMMARY

Malignant lesions of the skin are the most common type of cancer in the fair skin population. The most frequent group among them is the cancer of epidermal cells, consisting of basal and squamous cell carcinoma. Although their mortality rate is low, they can cause severe tissue destruction, and metastasis may occur in squamous cell carcinoma. As their incidence significantly increased in the previous decades, etiological factors are of special interest. Diagnosis and early treatment of precancerous lesions is important, just as the recognition of genetic syndromes predisposing to epidermal skin cancer. The more profound identification of the molecular biological background revealed novel signal pathways in the background of epidermal skin cancer, contributing to the development of targeted therapies.

Keywords:
epidermal skin cancer –
photocarcinogenesis – basal cell carcinoma –
squamous cell carcinoma – targeted therapy

A bőr rosszindulatú betegségei a leggyakoribb malignómák a fehérbőrű populációban, melyek túlnyomó többsége hámeredetű bőrtumor. A hámeredetű bőrtumrok megközelítőleg 80%-át a bőr basalis sejtrétegéből kiinduló basalsejtes carcinoma (basal cell carcinoma, BCC), 20%-át az elszarusodó laphámsejtekből kiinduló spinocellularis carcinoma (squamous cell carcinoma, SCC) teszi ki (1, 2). A basaliómát Krompecher Ödön, Bécsben dolgozó magyar patológus professzor különítette el először a rosszindulatú bőrtumrok egyéb típusaitól. Megfigyeléseit 1903-ban „*Der Basalzellenkrebs*” című művében ismertette. A bőrtumrok gyakran

nem szerepelnek az onkológiai regiszterekben, így pontos epidemiológiai adatokat nem állnak rendelkezésre. Ismert azonban, hogy a rosszindulatú hámeredetű daganatok incidenciája jelentősen nőtt az elmúlt évtizedekben (1, 3). Mortalitásuk alacsony, ez BCC esetén a lokális terjedés szövődménye, míg SCC esetén az áttétképződés következménye lehet. Előrehaladott, nem megfelelően kezelt esetben azonban a lokális terjedés és szövetdestrukció jelentős morbiditási tényezőt jelentenek (4).

Közös rizikófaktorai a világos bőrtípus, az ultraibolya (UV) sugárzás, ezzel összefüggésben az egyenlítőtől való tá-

Levelező szerző: Wikonkál Norbert dr.

e-mail: wikonkal.norbert@med.semmelweis-univ.hu

*A két szerző egyenlő mértékben járult hozzá a cikkhez, megosztott első szerzőnek tekinthetők.

volság, az előrehaladott életkor, onkogén humán papilloma vírus (HPV) infekció, immunszuppresszió és a genetikai hajlam. (5, 6). Az UV sugárzás tekintetében BCC esetén a gyermekkori leégés és az intermittáló UV-expozíció, SCC esetén pedig inkább a kumulatív napfényexpozíció a döntő (5). Szervtranszplantáció utáni immunszuppresszió esetén a SCC kialakulásának az esélye akár 200-szoros is lehet az átlagos populációhoz viszonyítva (6). Vesetranszplantáció után a BCC kialakulásának kockázata pedig 10-szeresére növekszik a transzplantációban nem részesült populációhoz viszonyítva (7). Ezen eredményekből is látszik, hogy az immunkompetens populációban jelentkező 4:1 előfordulási arány a BCC és SCC között immundeficiencia esetén az SCC javára módosul (5).

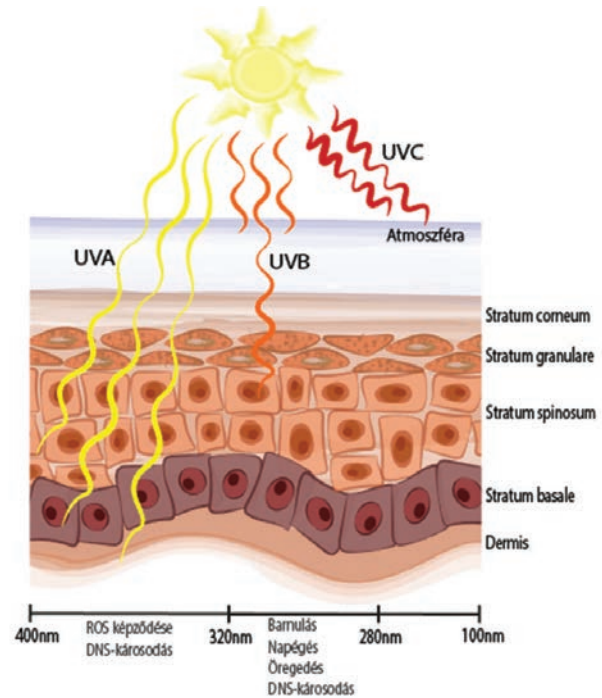
A rosszindulatú hámeredető bőrdaganatok gyakoriságuk miatt igen nagy terhet rónak az egészségügyre. A molekuláris háttér feltárásával azonban lehetőség nyílt a terápiarezisztens, kiújuló tumorok kezelésére, valamint a genetikai szindrómák részeként kialakuló tumorok kezelésére is.

Fotokarcinogenezis

Széles körben elfogadott, hogy a rosszindulatú daganatok egy többlépcsős folyamat során alakulnak ki, melyet a tumorszuppresszor gének inaktivációja, illetve protoonkogének aktivációja jellemez. Kiemelt jelentőségű indukáló faktora a bőrtumorok képződésének az UV sugárzás, mely spektruma szerint három részre osztható. Az UVC sugárzást az ózónréteg teljesen elnyeli. Az UVA sugárzás teljes spektruma eléri a földfelszínt, míg az UVB spektrum nagy részét az ózónréteg elnyeli (1. ábra) (8). A földfelszínt elérő UV sugárzás 5-10%-ban UVB, 90-95%-ban kisebb energiájú, nagyobb hullámhosszú UVA sugárzásból áll. Az UVA sugárzás a dermis mélyebb rétegeibe hatol, míg az UVB sugárzás már az epidermisben elnyelődik (9).

Az UVB sugárzás a nagy energiájú fotonok abszorpciója következtében kovalens kötések képződését idézi elő a DNS szomszédos pirimidin-bázisai között. Az így képződött ciklobutan pirimidin dimereket (CPD), illetve a ritkábban kialakuló 6,4-fotoadduktumokat a nukleotid excíziós repair mechanizmus (NER) javítja ki. A CPD-k a hosszabb javítási idő következtében mutagénebbek, a citozin bázisok deaminációjának következtében. Az UV-indukálta CPD-k helyén a DNS-polimeráz működése során a deamináció következtében olyan mutációk keletkeznek, amelyek a genetikai hibák halmozódásával tumorképződéshez vezethetnek, ha nem kerülnek kijavításra (10, 11). Az UVB sugarak hatására a fent részletezett mechanizmussal jellemzően szimpla (C→T), illetve dupla (CC→TT) pirimidinbázis szubsztitúció következik be a DNS-ben, mely mind az átlagos napfényexpozíciónak kitett bőrben, mind a premalignus és malignus bőrléziókban kialakul (12). Az UV-sugárzás nemcsak a DNS kódoló szakaszain okozhat mutációkat, hanem a telomer régiók károsodását is okozza, mely a sejtosztódás során védi a DNS-t a folyamatos rövidüléstől (13).

Az UVA sugárzásnak indirekt mutagén hatása van, reaktív oxigéngyökök (reactive oxygen species, ROS) kép-



1. ábra

Az földet érő UV-sugárzás 5-10%-át az UVB, 90-95%-át az UVA spektrum alkotja. A legnagyobb energiájú UVC sugárzás az atmoszférában teljesen elnyelődik.

Az UVB-sugárzás az epidermisben nyelődik el, direkt DNS-károsító hatásának köszönhetően jelentős fizikai carcinogén. Az UVA sugarak a dermis mélyebb rétegeibe is képesek behatolni, reaktív oxigéngyökök képződésével indirekt módon károsítják a DNS-t, bázispár-szubsztitúciót, lánctöréseket okozva. Az UVA-indukálta DNS-eltérések keletkezése elnyújtottabb, órákkal az UVA-expozíció után is kialakulhatnak mutagén fototermékek

zésével károsítja közvetlenül a DNS-t. Továbbá a DNS-javításban szereplő proteinek károsításával rontja az UVB által képződött fototermékek kijavításának határfokát (14). Az UV sugárzás mutagén hatását sokáig kizárólag az UVB spektrumnak tulajdonították, azonban a barnulásért felelős UVA spektrum is képes hasonló mutagén CPD-k keletkezését kiváltani, akár órákkal az UVA-expozíciót követően is. A Science folyóiratban 2015-ben publikált tanulmány alapján a mutagén fototermékek keletkezésében jelentős szerep tulajdonítható az eddig protektív tényezőnek tartott melaninpigmenteknek is (15). Az UV sugarak károsító hatását fokozzák a fotoszenzitizáló szerek mint a PUVA kezelés során alkalmazott psolaren, illetve a fluorokinolonok. Emellett az UV sugárzás a mitokondriális DNS károsításával csökkenti a sejtek energiatermelő kapacitását és fokozza a ROS-termelést (13). A BCC és SCC az esetek többségében napfény-expozíciónak kitett bőrterületeken jelenik meg, a BCC 80%-ban a fej-nyaki régióban, 15%-ban a törzsön, ritkábban a karok és lábak területén. A tenyerek és talpak szőrtüszőket nem tartalmazó bőrén BCC nem alakul ki (12, 16).

Az UVA sugárzás ROS-termelődés révén létrejövő indirekt mutagén hatása felveti az antioxidánsok protektív szerepét bőrtumorok prevenciójában. Antioxidánsnak nevezzük azokat a vegyületeket, melyek képesek semlegesíteni a szabadgyököket, meggátolva azok károsító hatását (17). Az endogén termelődő antioxidánsok mellett kiemelt jelentőségűek az antioxidáns hatású enzimek, melyek a fiziológiásan képződő szabadgyökök nagyrészét semlegesítik (18). Az oxidatív stressz fent ismertetett daganatképző-, és a ROS-gátlás tumorszuppresszív hatását számos tanulmány erősíti (19-23). A hámeredetű bőrtumorok megelőzésében fontos szerepe lehet az antioxidáns kapacitás növelésének, mivel az antioxidáns enzimek expressziója ezekben folyamatosan alacsony (24).

Molekuláris háttér

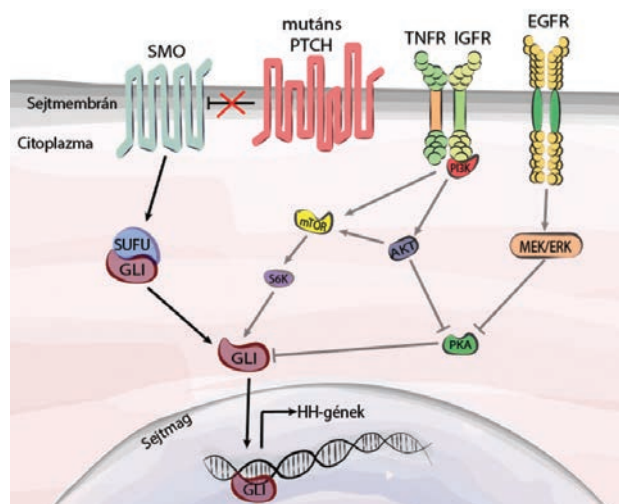
Basalioma

A BCC anatómiai eredete jelenleg is intenzív kutatás tárgyát képezi. Tradicionálisan az interfollicularis epidermis basalis rétegét tekintették a daganat kiindulási pontjának. Az 1940-es évek végén felmerült a BCC kiindulási helyenként a follicularis epidermis is. Az elmúlt évtizedekben jelentős ismeretekkel gazdagodtunk a hámeredetű daganatok kialakulását, molekuláris háttérét illetően. A follicularis eredetet igazolják immunhisztokémiai, illetve molekuláris biológiai kutatások, melyek kimutatták, hogy a BCC citokeratin expressziós profilja csaknem teljesen megegyezik a szőrtüszők külső gyökérhüvelyének sejteivel (25).

A BCC patogenezisében központi szerepet tölt be a Hedgehog-jelvény (HH) aktivációja (16, 26). Az embrionális fejlődés során ez alapvető fontosságú, azonban felnőtt szövetekben korlátozott szerepet tölt be, funkciója bizonyos szövetek fenntartása, például a szőrtüszők ciklusának szabályozása (27). A felnőtt szövetek jelentős részében HH-ligand hiányában a Patched (PTCH) fehérje gátolja a Smoothened fehérjét (Smo), így a jelvény inaktív. Az embrionális szövetekben HH-ligand jelenlétében az Smo felszabadul a PTCH gátló hatása alól, a Glióma-asszociált onkogén transzkripciós faktorok (Gli) a sejtmagba jutnak, és ez a HH-gének átírásához vezet. A Gli transzkripciós faktorokat a citoplazmában többek között a Supressor of fused (SUFU), illetve a protein kináz A (PKA) tartja kötésben. A jelvény aktivációjával bekövetkezik a Gli transzkripciós faktorok transzlokációja a sejtmagba, ez számos gén transzkripciójához vezet, amelyek részt vesznek a sejtek differenciációjában, proliferációjában és túlélésében (27).

Egerekben végzett kísérletek során az *SmoM2* túlexpressziójával, illetve a *PTCH1* gén deléciójával előidézhetőek az emberben előforduló superficialis BCC-hoz hasonló tumorkok. *SmoM2*-mutáns egerekben a BCC-k kiindulópontjai rendellenes HH-aktivációt követően kizárólag az interfollicularis epidermis őssejtjei, elkötelezett progenitorsejtekből már nem képződik invazív tumor (28). Ezzel ellentétesen a *PTCH1* deléciót alkalmazó egérmolekulákban indukált BCC-k inkább a follicularis eredetet támogatják (29).

A sporadikus BCC-k közel 90%-ban kimutatható a *PTCH1* gén mutációja, amely nem képes az Smo gátlására,



2. ábra

A HH-jelvény (Hedgehog) szerepe a basalsejtes carcinoma kialakulásában. A PTCH (patched) fehérjét érintő mutáció általában trunkált protein képződéséhez vezet. A mutáns PTCH nem képes a SMO (smoothened) 7-transzmembrán fehérje repressziójára, így a jelvény ligand hiányában is konstitutívan aktív.

A HH-gének kifejeződése tumorképződéshez és tumornövekedéshez vezet. A GLI (glióma asszociált onkogén transzkripciós faktorok) aktivitását azonban más, SMO-tól független jelvények is módosíthatják.

Az S6K (S6 kináz) a GLI-t foszforilálva felszabadítja a SUFU (supressor of fused) gátlása alól, így a GLI a nucleusba transzlokálódik. Ezáltal vezet a TNF-mTOR (tumor necrosis faktor, mammalian target of rapamycin) jelvény a HH-gének transzkripciójához. Az IGFR/AKT (inzulin-szerű növekedési faktor receptor/ Akt kináz) a PKA foszforiláló hatásán keresztül befolyásolja a GLI aktivitását. Ezek mellett a MEK/ERK útvonal szintén a PKA (protein kináz A) gátlásán keresztül vezet a GLI aktiválásához

így a HH-jelvény ligand hiányában is konstitutívan aktív. Az Smo-t érintő aktiváló mutációk szintén előfordulnak sporadikus BCC-ben (26). A Gli transzkripciós faktorok aktivációjához Smo-independens módon vezethet a foszfatidil-inozitol-3-kináz (PI3K), illetve a PI3K-től downstream elhelyezkedő S6 kináz 1 (S6K1) és atípusos protein kináz C (aPKC) aktivációja, amelyek képesek foszforilálni a Gli transzkripciós faktor család tagjait, és egy pozitív visszacsatolás mechanizmussal fenntartani a HH-gének transzkripcióját (2. ábra) (30).

Spinocelluláris carcinoma

A HH-jelvény érintettségét egyes tanulmányok támogatják, azonban szintjük nem mindig emelkedett SCC-ben. Úgy tűnik, hogy a HH-fehérjék expressziójának emelkedése inkább az *in situ* carcinoma SCC-ve alakulásában, és az előrehaladott, metasztatikus SCC-ben játszik aktív szerepet (31). A SCC-ben expresszázó EGFR a proliferáció, progresszió és a tumorsejtek túlélése szempontjából jelentős, fokozott exp-

resszió jellemzi a metasztatikus, illetve agresszív SCC-ket (32, 33). Sőt, egy 2017-es tanulmány egy új EGFR-PPARGC1A fúziós fehérjét ír le, mely a kután SCC-re specifikus, és a napfény-expozíció helyén lévő léziókban jóval gyakrabban fordul elő. Ez a fehérje konstitutív tirozin-kináz aktivitással rendelkezik, és a vad típusú EGFR-t dimerizáció után foszforilálja, mely végül sejtproliferációhoz vezet (34).

A driver mutációk azonosítása azonban nem egyszerű feladat, mert a krónikus UV expozíció magas mutációs terhet jelent. NF-kB a tumorprogressziót segíti elő és rossz prognózissal hozható összefüggésbe (35). A p53 tumorszuppresszor, a NOTCH-család és CDKN2A inaktiváló mutációi gyakoriak metasztatikus SCC-ben. A NOTCH fehérjék a p53 targetjei, melyek a keratinocyták differenciációjához járulnak hozzá. A teljes epidermisben expresszált NOTCH1 mutációja egy korai lépés SCC kialakulásában. A CDKN2A által kódolt p16 fehérje funkcióvesztő mutációja az aktinikus keratosis SCC-vé történő transzformációjával asszociált. Szintén rossz prognózissal asszociáltak a RAS/RTK/PI3K utak széles spektrumot felölelő onkogén eltérései. A MAPK jelátviteli útvonal overexpresszióját SCC-ben és aktinikus keratosisban is leírták. Ritkábban, de szintén előfordulnak BRAF és FGFR3 mutációk. Ezen mutációk hasonlóak egyéb SCC-ben megtalálható molekuláris eltérésekhez, azonban a bőrben elsősorban UV-expozíció vezéreltek (36). Az onkogén RAS a hepatocytá növekedési faktorról együtt – mely szintén emelkedett lehet SCC-ben – EGF szekrécióval egy EGFR-en végződő jelátviteli utat aktiválnak (37).

p53 mutáció

A p53 tumorszuppresszor mutációja az egyik leggyakoribb genetikai eltérés a humán daganatokban. A „genom őrnek” nevezett tumorszuppresszor fő funkciója genotoxikus behatások esetén a sejtciklus leállítása a DNS-károsodás kijavításáig, illetve amennyiben ez nem lehetséges, apoptosissal indukciója (12). A sporadikus BCC-k 50%-ban, továbbá SCC-ben és a prekursor lézióknak tartott aktinikus keratosisban is kimutathatók a p53-at érintő mutációk, melyek UVB sugárzás hatására jönnek létre (16, 38). A p53 mutáció korai mozzanat az SCC kialakulásában, tekintettel, hogy a napfény-expozíciónak kitett bőr keratinocytáiban is előfordul, megelőzve a malignus transzformációt (39). A p53 UV-indukálta mutációinak fotokarcinogenezisben betöltött szerepét állatkísérletek is alátámasztják. Mutáns p53 fehérjét expresszáló keratinocyták UV-expozíciónak kitett egérbőrben már jóval a bőrtumorok létrejötte előtt megfigyelhetők (40). Egy 2003-as tanulmányban vizsgált BCC és SCC esetén a p53-at érintő mutációk 71%-a volt UV-sugárzásra jellemző mutáció. Ezen tanulmány szerint az UV-indukálta p53 mutációknak fontos kezdeti szerepe van a BCC és SCC keletkezésében, azonban agresszivitásukat a tumorprogresszió során bekövetkező további genetikai eltérések befolyásolják (41).

Precancerosisek

A karcinogenezis többlépcsős folyamat, amelyet SCC-k esetén a genetikai hibák halmozódása mellett a klinikai, il-

letve szövettani kép is jól jellemez. Ennek megfelelően az SCC precancerosus léziója az aktinikus keratosis, amely a leggyakoribb UV-indukálta premalignus elváltozás (42). Bár az aktinikus keratosis az esetek 80%-ában nem progrediál SCC-vé, számos molekuláris és szövettani hasonlóság támasztja alá a két elváltozás közötti kapcsolatot (38). Előrehaladottabb forma a Bowen-kór, amely az epidermisre korlátozó in situ SCC. A Bowen-kór bármely bőrfelületet érinthet, a penis mucosáján megjelenő formája az erythroplasia Queyrat (43). Az erythroplasia Queyrat az előbbinél gyakrabban, az esetek közel harmadában válik invazív carcinomává (44). A Bowenoid-papulosis az anogenitalis régió in situ carcinomája, mely csak 2,6%-ban válik invazív SCC-vé. A keratoacanthoma egyes szerzők szerint benignus tumor, míg mások az SCC rákmegelőző állapotának vagy egy altípusának tartják. Kiindulási helye a pilosebaceus egység. A keratoacanthoma gyors ütemben növekszik, kezelés nélkül is az esetek jelentős részében minimális heg hátrahagyásával spontán regrediál (45). Számos SCC-vel közös rizikófaktorát azonosították, ilyenek az UV-sugárzás, trauma, gyulladós bőrbetegségek és az immunosuppresszió (46). Közös predilekciós helyük az arc és karok, mely a napfényexpozíciónak mint etiológiai faktornak tudhatók be. A keratoacanthoma és az SCC elkülönítésére megbízható molekuláris markert eddig nem sikerült azonosítani. A BCC-k eddigi ismeretek alapján megelőző precancerosus lézió nélkül alakulnak ki (47).

Örökletes szindrómák

A sporadikusan előforduló laphám eredetű tumorok mellett bizonyos genetikai eltérések predisponálnak ezen daganatok előfordulására. Az említésre kerülő genetikai szindrómák jelentős segítséget nyújtottak a sporadikus tumorok patomechanizmusának felderítésében is.

A *Gorlin-Goltz* szindróma egy ritka autoszómális dominánsan (AD) öröklődő betegség magas penetranciával és változó tünetekkel. Klinikai manifesztációi közé tartoznak a BCC-k, melyek igen nagy számban, már fiatal korban kialakulnak, továbbá odontogén keratocysták, palmaris és plantaris pitting megjelenése, illetve a falx cerebri calcificatioja (48). Major és minor diagnosztikus kritériumait az 1. táblázat részletezi, a diagnózis felállítható 2 major kritérium vagy 1 major és 2 minor kritérium teljesülése esetén. A Gorlin-Goltz szindrómás betegek olyan csírvonalbeli mutációt hordoznak, amely a *PTCH1* tumorszuppresszor gén egyik kópiáját érinti, azonban ez önmagában nem elégséges a daganat kialakulásához. Amennyiben a másik, normál allélt károsodás éri vagy az elvész, a tumorszuppresszor teljes kiesésével a sejt malignusan transzformálódhat (48). A *PTCH* tumorszuppresszor mutációja a sporadikus BCC-k esetén már részletezett módon vezet a HH-jelpálya kóros aktivációjához és így tumorok kialakulásához. Hasonlóan a *PTCH1* lókuszhoz, a *PTCH2*, illetve a downstream jelátvitelben szerepet játszó *SUFU* gén mutációja is a klasszikus Gorlin-Goltz szindrómához hasonló klinikai képet okoz (49-51).

A *Rombo-szindróma* szintén egy AD betegség, mely BCC-k megjelenésére hajlamosít. A kórkép jellegzetessége

A Gorlin-Goltz szindróma kritériumrendszere

Major kritériumok

1. Több mint 2 vagy legalább 1 basalioma 20 éves kor előtt
2. Az állcsontokban odontogén keratocysták
3. Tenyéri vagy talpi szurkáltság (pitting)
4. Ektópiás kalcifikáció vagy a falx cerebri korai kalcifikációja (<20 év)
5. Bordaeltérések
6. Elsőfokú rokon érintettsége

Minor kritériumok

1. Macrocephalia
2. Kongenitális malformációk (szájpadhasadék, frontal bossing, szemeltérések)
3. Egyéb csontvázrendszeri eltérések (pl. Sprengel-deformitás, pectus eltérés, polydactylia, syndactylia, hypertelorismus)
4. Radiológiai eltérések (sella turcica, ill. csigolya eltérések)
5. Ovarialis vagy cardialis fibroma, medulloblastoma

1. táblázat

A Gorlin-Goltz szindróma kritériumrendszere.
A diagnózis felállításához 2 major kitérium, vagy 1 major és 2 minor kritérium teljesülése szükséges

az arcon megjelenő atrophoderma vermiculatum, telangiektasiák, akrális erythema és perifériás vasodilatatio cianózissal. Az érintett betegek bőrében solaris elastosishoz hasonló kép alakul ki, mely felveti a DNS-javításban, sejtciklus szabályozásában résztvevő gének szerepét (52).

A *Bazex-Dupre-Christol szindróma* egy X-hez kötött domináns (XD) örökletes betegség, klinikai jellegzetessége a follicularis atrophoderma, multiplex BCC-k és hypotrichosis triász. A betegek között igen fiatalon is kialakulhatnak BCC-k, melyek gyakran agresszívek (53).

A *xeroderma pigmentosumot* először *Kaposi Mór* írta le 1874-ben. A xeroderma pigmentosum egy autoszomális recesszíven öröklődő (AR) betegségcsoport, mely igen fiatal korban BCC-k és SCC-k megjelenésére predisponál. Gyakran egyéb extrakután tünetek színezik a klinikai képet, például neurológiai eltérések, kognitív károsodás, microcephalia, halláskárosodás vagy szemeltérések (54). A betegség hátterében a NER enzimjeinek genetikai defektusa áll, az érintett gének megfelelően több alcsoport különíthető el. Ezen betegeknél közel 1000-10000-szer gyakoribbak a bőr rosszindulatú hámeredetű daganatai a normál populációhoz képest (52, 55).

A *Ferguson-Smith szindróma* egy AD betegség, melyet számos keratoakantóma megjelenése jellemez. A betegség a *TGFBR1* gén funkcióvesztő mutációival függ össze (56).

A *Fanconi-anémia* egy multisztémás betegségcsoport, ismert XR, illetve AR öröklődő formája is (57). A DNS-

javításban szerepet játszó fehérjék érintettek, amely hatására károsodik a genom integritása, mely a csontvelői vérképzés zavarához, illetve fokozott tumorrizikóhoz vezet. Leukémák alakulnak ki leggyakrabban, és számos szolid tumor mellett az SCC is gyakori (52, 58).

Az *oculocutan albinizmus* a melanin pigment teljes vagy részleges hiányával jár a bőrben, hajban és a szemben. A körképben a melanin bioszintézisében szerepet játszó gének érintettek, melyek AR öröklésmentet mutatnak. Az albinizmusban szenvedő betegek körében a leggyakoribb bőrtumor az SCC (59).

Az *epidermolysis bullosa (EB)* a genodermatosisok egy csoportja, ahol közös klinikai jellemző a mechanikai traumára bekövetkező bullaképződés a bőrön és nyálkahártyákon. Ismert AD, illetve AR formája, az érintett gének a bőr strukturféhrjéit kódolják. A bőr SCC-je az EB összes típusában fontos morbiditási és mortalitási tényező, a carcinoma fiatalabb életkorban alakul ki, gyakran agresszív, a prognózis kedvezőtlenebb. (60).

Az *epidermodysplasia verruciformis (EV)* egy olyan AR betegség, amely bizonyos HPV-típusok iránti fokozott fogékonysággal jár. A EV-ban szenvedő betegekben azon HPV törzsek okoznak bőrelváltozásokat, amelyek az átlag populáció számára ártalmatlanok. A mutáció hatására feltételezhetően károsodik a HPV elleni celluláris immunválasz, azonban a folyamat részleteiben még nem tisztázott (61). A HPV-indukálta elváltozások talaján fokozott rizikóval alakulhat ki SCC, különösen a napnak kitett bőrterületeken (62). Az EV az első genodermatosis, mely esetén kimutatták a virális infekció és a karcinogenezis közötti összefüggést, emiatt jelentős mérföldkövet jelentett a virális onkogenezis megértésében.

Megbeszélés

A bőr rosszindulatú hámeredetű daganatai közül a világos bőrű populációban a leggyakoribb a basalioma, élettartam-prevalenciája 20-30% (63). Bár mortalitása nem jelentős, ilyen jelentős számú eset közül relatíve gyakran előfordulnak nehezen kezelhető, a konvencionális terápiára rezisztens esetek. Egyes tumorok lokalizációjuk és kiterjedésük miatt jelentős esztétikai torzulást okozhatnak, mely gyakran a betegek szociális izolációjához vezet. Az ilyen előrehaladott esetekben a tumor gyakran inoperábilis vagy jelentős deformitást és funkcióvesztést okoz a sebészi kezelés. A hámeredetű tumorokra hajlamosító genetikai szindrómák ritkák, azonban ismeretük a korai diagnózis érdekében elengedhetetlen. A prevenció, a megfelelő fényvédelem mielőbbi megkezdése, illetve a kezeléssel kapcsolatban tapasztalattal rendelkező centrumokba irányítás jelentősen javíthatja a betegek életminőségét. Fontos előrelépést jelentett ezen tumorok patofiziológiájának megértése mind a terápia, mind a prevenció területén. A potenciálisan áttétet adó SCC-k zömét premalignus elváltozás kialakulása előzi meg, a szövődményes betegség elkerülése érdekében fontos a precancerososok diagnózisa és mielőbbi kezelése. A molekuláris háttér feltérképezése lehetővé tette a célzott terápiás módszerek ki-

fejlesztését, amelyek segítségével a lokálisan előrehaladott, multiplex vagy metasztatizáló esetek is kezelhetőek. Számos szolid tumor esetén, így SCC-nél is azonosították az EGFR-t, illetve a hozzá kapcsolódó tirozin-kinázokat mint lehetséges terápiás célpontokat. Az EGFR-jelátvitel gátlása lehetséges antitestekkel (cetuximab, panitumumab), illetve kis molekulású tirozin-kináz inhibitorokkal (erlotinib, gefitinib), melyek ígéretesnek bizonyultak az előrehaladott SCC-k kezelésében. A legújabb irány az előrehaladott SCC célzott kezelésében a programmed death 1 (PD-1) gátlása (32, 64). A BCC-k kialakulásában kulcsszerepet játszó HH-jelpálya kóros aktivációjának jelentőségére az 1990-es évek végén derült fény. Ezt nem sokkal követték a ciklopaminnal, az első HH-inhibitorral folytatott kutatások. Közel 10 évvel ezelőtt fejlesztették ki az orálisan alkalmazható vismodegibet, mely az Smo-gátlásával vezet a BCC-k regressziójához. A biztonságos alkalmazás és jó terápiás hatású szert 2012-ben elfogadta az FDA (United States Food and Drug Administration), majd 2013-ban Európában is törzskönyvezésre került (65). A vismodegibbel elért sikerek óta sorra jelennek meg BCC-ben az újabb célzott terápiás szerek, mint a sonidegib és a legújabb saridegib. Az új célzott terápiák egyre sűrűbb megjelenése mutatja, hogy az alap kutatásban elért eredmények mindinkább hamarabb alkalmazhatóvá válnak a klinikumban.

IRODALOM

1. *Leiter U., Keim U., Eigentler T. és mtsai.*: Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany. *The Journal of investigative dermatology.* (2017) *137(9)*, 1860-7.
2. *Eisemann N., Waldmann A., Geller A. C., mtsai.*: Non-melanoma skin cancer incidence and impact of skin cancer screening on incidence. *The Journal of investigative dermatology.* (2014) *134(1)*, 43-50.
3. *Rogers H. W., Weinstock M. A., Feldman S. R. és mtsai.*: Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the U.S. Population, 2012. *JAMA dermatology.* (2015) *151(10)*, 1081-6.
4. *Barton V., Armeson K., Hampras S. és mtsai.*: Nonmelanoma skin cancer and risk of all-cause and cancer-related mortality: a systematic review. *Archives of dermatological research.* (2017) *309(4)*, 243-51.
5. *Lear W., Dahlke E., Murray C. A.*: Basal cell carcinoma: review of epidemiology, pathogenesis, and associated risk factors. *Journal of cutaneous medicine and surgery.* (2007) *11(1)*, 19-30.
6. *Que S. K. T., Zwald F. O., Schmullis C. D.*: Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *Journal of the American Academy of Dermatology.* (2018) *78(2)*, 237-47.
7. *Hartevelt M. M., Bavinck J. N., Kootte A. M. és mtsai.*: Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation.* (1990) *49(3)*, 506-9.
8. *Cortat B., Garcia C. C., Quinet A. és mtsai.*: The relative roles of DNA damage induced by UVA irradiation in human cells. *Photochemical & photobiological sciences* : Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology. (2013) *12(8)*, 1483-95.
9. *D'Orazio J., Jarrett S., Amaro-Ortiz A. és mtsai.*: UV Radiation and the Skin. *International Journal of Molecular Sciences.* (2013) *14(6)*, 12222-48.
10. *Kim S.-i., Jin S.-G., Pfeifer G. P.*: Formation of cyclobutane pyrimidine dimers at dipyrimidines containing 5-hydroxymethylcytosine. *Photochemical & photobiological sciences* : Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology. (2013) *12(8)*, 1409-15.
11. *Madan V., Hoban P., Strange R. C. és mtsai.*: Genetics and risk factors for basal cell carcinoma. *The British journal of dermatology.* (2006) *154 Suppl 1*, 5-7.
12. *Pacifico A., Leone G.*: Role of p53 and CDKN2A Inactivation in Human Squamous Cell Carcinomas. *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* (2007) *2007*, 43418.
13. *Parrado C., Mascaraque M., Gilaberte Y. és mtsai.*: Fernblock (Polypodium leucotomos Extract): Molecular Mechanisms and Pleiotropic Effects in Light-Related Skin Conditions, Photoaging and Skin Cancers, a Review. *International Journal of Molecular Sciences.* (2016) *17(7)*, 1026.
14. *Karran P., Brem R.*: Protein oxidation, UVA and human DNA repair. *DNA Repair.* (2016) *44*, 178-85.
15. *Premi S., Wallisch S., Mano C. M. és mtsai.*: Chemiexcitation of Melanin Derivatives Induces DNA Photoproducts Long after UV Exposure. *Science (New York, N.Y.).* (2015) *347(6224)*, 842-7.
16. *Rubin A. I., Chen E. H., Ratner D.*: Basal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine.* (2005) *353(21)*, 2262-9.
17. *Rizzo A. M., Berselli P., Zava S. és mtsai.*: Endogenous antioxidants and radical scavengers. *Adv Exp Med Biol.* (2010) *698*, 52-67.
18. *Nimse S. B., Pal D.*: Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *Rsc Adv.* (2015) *5(35)*, 27986-8006.
19. *Gius D., Spitz D. R.*: Redox signaling in cancer biology. *Antioxidants & redox signaling.* (2006) *8(7-8)*, 1249-52.
20. *Behrend L., Henderson G., Zwacka R. M.*: Reactive oxygen species in oncogenic transformation. *Biochem Soc Trans.* (2003) *31(Pt 6)*, 1441-4.
21. *Storz P.*: Reactive oxygen species in tumor progression. *Front Biosci.* (2005) *10*, 1881-96.
22. *Oberley L. W.*: Mechanism of the tumor suppressive effect of MnSOD overexpression. *Biomed Pharmacother.* (2005) *59(4)*, 143-8.
23. *Zhang Y., Smith B. J., Oberley L. W.*: Enzymatic activity is necessary for the tumor-suppressive effects of MnSOD. *Antioxidants & redox signaling.* (2006) *8(7-8)*, 1283-93.
24. *Sander C. S., Hamm F., Elsner P. és mtsai.*: Oxidative stress in malignant melanoma and non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* (2003) *148(5)*, 913-22.
25. *Sellheyer K.*: Basal cell carcinoma: cell of origin, cancer stem cell hypothesis and stem cell markers. *The British journal of dermatology.* (2011) *164(4)*, 696-711.
26. *Otsuka A., Levesque M. P., Dummer R. és mtsai.*: Hedgehog signaling in basal cell carcinoma. *Journal of dermatological science.* (2015) *78(2)*, 95-100.
27. *Athar M., Tang X., Lee J. L. és mtsai.*: Hedgehog signalling in skin development and cancer. *Experimental dermatology.* (2006) *15(9)*, 667-77.
28. *Sanchez-Danes A., Hannezo E., Larsimont J. C. és mtsai.*: Defining the clonal dynamics leading to mouse skin tumour initiation. *Nature.* (2016) *536(7616)*, 298-303.
29. *Peterson S. C., Eberl M., Vagnozzi A. N. és mtsai.*: Basal cell carcinoma preferentially arises from stem cells within hair follicle and mechanosensory niches. *Cell stem cell.* (2015) *16(4)*, 400-12.
30. *Athar M., Li C., Kim A. L. és mtsai.*: Sonic hedgehog signaling in Basal cell nevus syndrome. *Cancer Res.* (2014) *74(18)*, 4967-75.
31. *Celebi A. R., Kiratli H., Soylemezoglu F.*: Evaluation of the 'Hedgehog' signaling pathways in squamous and basal cell carcinomas of the eyelids and conjunctiva. *Oncol Lett.* (2016) *12(1)*, 467-72.
32. *Alter M., Satzger I., Mattern A. és mtsai.*: Treatment of advanced cutaneous squamous cell carcinomas with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Dermatology (Basel, Switzerland).* (2013) *227(4)*, 289-94.
33. *Canueto J., Cardenoso E., Garcia J. L. és mtsai.*: Epidermal growth factor receptor expression is associated with poor outcome in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* (2017) *176(5)*, 1279-87.
34. *Egashira S., Jinnin M., Ajino M. és mtsai.*: Chronic sun exposure-related fusion oncogenes EGFR-PPARGC1A in cutaneous squamous cell carcinoma. *Sci Rep-Uk.* (2017) *7*.
35. *Dong G., Chen Z., Kato T. és mtsai.*: The host environment pro-

- motes the constitutive activation of nuclear factor-kappaB and proinflammatory cytokine expression during metastatic tumor progression of murine squamous cell carcinoma. *Cancer Res.* (1999) *59(14)*, 3495-504.
36. Li Y. Y., Hanna G. J., Laga A. C. és mtsai.: Genomic analysis of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* (2015) *21(6)*, 1447-56.
 37. Cataisson C., Michalowski A. M., Shibuya K. és mtsai.: MET signaling in keratinocytes activates EGFR and initiates squamous carcinogenesis. *Sci Signal.* (2016) *9(433)*, ra62.
 38. Hameetman L., Commandeur S., Bavinck J. N. B. és mtsai.: Molecular profiling of cutaneous squamous cell carcinomas and actinic keratoses from organ transplant recipients. *BMC cancer.* (2013) *13*, 58-.
 39. Jonason A. S., Kunala S., Price G. J. és mtsai.: Frequent clones of p53-mutated keratinocytes in normal human skin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (1996) *93(24)*, 14025-9.
 40. Berg R. J., van Kranen H. J., Rebel H. G. és mtsai.: Early p53 alterations in mouse skin carcinogenesis by UVB radiation: immunohistochemical detection of mutant p53 protein in clusters of preneoplastic epidermal cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* (1996) *93(1)*, 274-8.
 41. Bolshakov S., Walker C. M., Strom S. S. és mtsai.: p53 mutations in human aggressive and nonaggressive basal and squamous cell carcinomas. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research.* (2003) *9(1)*, 228-34.
 42. Backvall H., Asplund A., Gustafsson A. és mtsai.: Genetic tumor archeology: microdissection and genetic heterogeneity in squamous and basal cell carcinoma. *Mutation research.* (2005) *571(1-2)*, 65-79.
 43. Fanning D. M., Flood H.: Erythroplasia of Queyrat. *Clinics and Practice.* (2012) *2(3)*, e63.
 44. Kutlubay Z., Engin B., Zara T. és mtsai.: Anogenital malignancies and premalignancies: facts and controversies. *Clinics in dermatology.* (2013) *31(4)*, 362-73.
 45. Ko C. J.: Keratoacanthoma: facts and controversies. *Clinics in dermatology.* (2010) *28(3)*, 254-61.
 46. Gleich T., Chiticariu E., Huber M. és mtsai.: Keratoacanthoma: a distinct entity? *Experimental dermatology.* (2016) *25(2)*, 85-91.
 47. Brash D. E., Ponten J.: Skin precancer. *Cancer surveys.* (1998) *32*, 69-113.
 48. Lo Muzio L.: Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet journal of rare diseases.* (2008) *3*, 32.
 49. Pastorino L., Ghiorzo P., Nasti S. és mtsai.: Identification of a SUFU germline mutation in a family with Gorlin syndrome. *American journal of medical genetics. Part A.* (2009) *149a(7)*, 1539-43.
 50. Fujii K., Ohashi H., Suzuki M. és mtsai.: Frameshift mutation in the PTCH2 gene can cause nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Familial cancer.* (2013) *12(4)*, 611-4.
 51. Fan Z., Li J., Du J. és mtsai.: A missense mutation in PTCH2 underlies dominantly inherited NBCCS in a Chinese family. *Journal of medical genetics.* (2008) *45(5)*, 303-8.
 52. Nikolaou V., Stratigos A. J., Tsao H.: Hereditary Nonmelanoma Skin Cancer. *Seminars in cutaneous medicine and surgery.* (2012) *31(4)*, 204-10.
 53. AlSabbagh M. M., Baqi M. A.: Bazex-Dupre-Christol syndrome: review of clinical and molecular aspects. *International journal of dermatology.* (2018) *57(9)*, 1102-6.
 54. Black J. O.: Xeroderma Pigmentosum. *Head and Neck Pathology.* (2016) *10(2)*, 139-44.
 55. Bradford P. T., Goldstein A. M., Tamura D. és mtsai.: Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. *Journal of medical genetics.* (2011) *48(3)*, 168-76.
 56. Goudie D. R., D'Alessandro M., Merriman B. és mtsai.: Multiple self-healing squamous epithelioma is caused by a disease-specific spectrum of mutations in TGFBR1. *Nature genetics.* (2011) *43(4)*, 365-9.
 57. Kupfer G. M.: Fanconi anemia: a signal transduction and DNA repair pathway. *The Yale journal of biology and medicine.* (2013) *86(4)*, 491-7.
 58. Velleuer E., Dietrich R.: Fanconi anemia: young patients at high risk for squamous cell carcinoma. *Molecular and Cellular Pediatrics.* (2014) *1*, 9.
 59. Lekalakala P. T., Khammissa R. A. G., Kramer B és, mtsai.: Oculocutaneous Albinism and Squamous Cell Carcinoma of the Skin of the Head and Neck in Sub-Saharan Africa. *Journal of Skin Cancer.* (2015) *2015*, 167847.
 60. Montaudié H., Chiaverini C., Sbidian E. és mtsai.: Inherited epidermolysis bullosa and squamous cell carcinoma: a systematic review of 117 cases. *Orphanet journal of rare diseases.* (2016) *11*, 117.
 61. Burger B., Itin P. H.: Epidermodysplasia verruciformis. *Current problems in dermatology.* (2014) *45*, 123-31.
 62. Arnold A. W., Hofbauer G. F.: Human papillomavirus and squamous cell cancer of the skin—epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus revisited. *Current problems in dermatology.* (2012) *43*, 49-56.
 63. Lanoue J., Goldenberg G.: Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review of Existing and Emerging Nonsurgical Therapies. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology.* (2016) *9(5)*, 26-36.
 64. Uribe P., Gonzalez S.: Epidermal growth factor receptor (EGFR) and squamous cell carcinoma of the skin: molecular bases for EGFR-targeted therapy. *Pathology, research and practice.* (2011) *207(6)*, 337-42.
 65. Apalla Z., Papageorgiou C., Lallas A. és mtsai.: Spotlight on vismodegib in the treatment of basal cell carcinoma: an evidence-based review of its place in therapy. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology.* (2017) *10*, 171-7.

Érkezett: 2018. 09. 19.

Közlésre elfogadva: 2018. 09. 24.

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS LAPJA

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Iroda vezetője: Beja Katalin

Nyílt hozzáférés | Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm.bor@med.semmelweis-univ.hu |

Tel.: 267-4685

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

Adress of editorial board: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Leader of the office: Katalin Beja

Internet: www.derma.hu | Open access

E-mail: huderm.bor@med.semmelweis-univ.hu |

Phone: 267-4685

A rosszindulatú hámeredetű bőrdaganatok klinikai jellemzői és diagnosztikája 2018-ban

Clinical aspects and diagnosis of malignant epithelial skin cancers. Updates 2018

OLÁH JUDIT DR.¹, VARGA ANITA DR.¹, CSÁNYI ILDIKÓ DR.¹, EMRI GABRIELLA DR.²,
KISS NORBERT DR.³, VARGA ERIKA DR.¹, NÉMETH ISTVÁN BALÁZS DR.¹,
LENGYEL ZSUZSANNA DR.⁴, HOLLÓ PÉTER DR.³

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Allergológiai
Klinika, Szeged¹

Debreceni Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Klinika, Debrecen²
Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest³

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai
Klinika, Pécs⁴

ÖSSZEFOGLALÁS

A világszerte folyamatosan növekvő számban diagnosztizált nem-melanoma típusú bőrdaganatok legnagyobb hányadát a basalioma és a laphámrák teszi ki. Az egyre növekvő várható élettartam miatt az összeadódó napfényexpozíció következtében létrejövő aktinikus keratosisos páciensek száma is rohamosan nő. A bőrgyógyászati gyakorlatban igen fontos feladat e daganatok korai felismerése és hatékony kezelése. Jelen munkában a diagnosztika szempontjából legfontosabb klinikai ismereteket összegezzük és bemutatjuk a napjainkban rendelkezésre álló legfontosabb vizsgálmódszereket.

Kulcsszavak:

basalioma – laphámrák – aktinikus keratosis – dermatoszkópia – in vivo konfokális mikroszkópia – nem lineáris mikroszkópia

SUMMARY

Basal and squamous cell carcinomas are responsible for the largest proportion of non-melanoma skin cancer with an increasing prevalence worldwide. Number of patients with actinic keratosis in response to cumulated sun exposure has increased dramatically due to the population aging. Early detection and effective treatment of these tumors are highly important in clinical practice. The nowadays available, most essential methods and clinical knowledge from diagnostic approaches are summarized and presented in this paper.

Key words:

basal cell carcinoma – squamous cell carcinoma – actinic keratosis – dermoscopy – in vivo confocal microscopy – non-linear microscopy

A nem-melanoma típusú bőrrákok világszerte a leggyakoribb rosszindulatú daganatok, földrajzilag jelentős különbség mutatkozik előfordulásukban. A környezeti tényezők és a lakosság fenotípusából adódó rizikó faktorai okán a legmagasabb incidenciát Ausztráliában detektálták, jóval meghaladva az Európában mért adatokat. Nagyságrendbeli különbség van a két kontinens között a nem-melanoma típusú bőrdaganatok előfordulásában, hiszen 100 000 életévre vonatkozóan Ausztráliában 1000-nél több, míg az európai átlagot figyelembe véve férfiaknál közel 130, míg a nőknél 90 esettel kell számolnunk (1).

Relatív pontos szám adatok állnak rendelkezésre az Egyesült Államokban e daganatok előfordulásáról, mely sze-

rint 2006 és 2012 között 2,4 milliőről 3,3 millióra nőtt azon páciensek száma, akiknél nem-melanoma bőrrákot diagnosztizáltak. A Nemzeti Rákregiszter (http://www.onkol.hu/hu/nemzeti_rakregiszter) statisztika szerint 2006-ban 12044 míg 2012-ben 13935 nem-melanoma típusú bőrrákos beteg (BNO C44) diagnosztizáltak Magyarországon. A felsorolt adatok alapján a jövőben jelentős növekedés prognosztizálható hazánkban is. Megjegyzendő, hogy valószínűleg ennél magasabb számban kezelhetünk évente a fenti diagnózissal új betegeket, hisz tapasztaljuk a klinikai gyakorlatban, hogy a bőrrákos páciensek jelentős része területi rendelőkben vagy magánpraxisban kerül primer ellátásra és sokszor műtétre is, ahonnan a Nemzeti Rákregiszterbe bejelentett ada-

Levelező szerző: Oláh Judit dr.

e-mail: lazarne.olah.judit@med.u-szeged.hu

tok pontossága megkérdőjelezhető. A nem-melanoma bőrrákok 99%-át az összességében háromszor-négyszer gyakoribb basalioma (carcinoma basocellulare) és a laphámrák (carcinoma spinocellulare) teszi ki, míg a maradék 1%-át a Merkel sejtes carcinoma, bőrfüggelék eredetű tumorok, Kaposi sarcoma és egyéb ritka sarcomák, valamint a bőr lymphomái adják (2).

Bár a felsorolt daganatok legnagyobb hányada sebészi kiemeléssel meggyógyítható, azonban a mortalitási adatokban a nem-melanoma bőrrákok tekintetében a metastatikus laphámrák okozta esetek számottevőnek mondhatók (3). Elsősorban nem a fatális kimenetel, hanem a világszerte tapasztalható óriási betegszámból adódó növekvő kezelési költség miatt kerülnek ezek a betegségek egyre inkább a fókuszba.

Az alábbi cikkben a klinikai gyakorlat szempontjából legfontosabb basalioma és laphámrák klinikai és szövettani jellemzőivel és diagnosztikus lehetőségeivel foglalkozunk elsősorban, azonban fontosnak tartjuk bemutatni a fenti daganatok prekursoraként és/ vagy kísérőjeként megjelenő aktinikus keratosisok, mint in situ laphámcarcinomák sajátosságait is. Utóbbiak rohamosan növekvő gyakorisága összefüggésbe hozható a fejlett országokban a lakosság várható életkorának szignifikáns növekedésével, és az utóbbi évtizedekben tapasztalható napozási szokások változásával is (1).

A hámdaganatok klinikai jellegzetességei

Carcinoma basocellulare

A bőrrákok közül a leggyakoribb, szinte minden 5. fehérbőrű egyént élete során érintő carcinoma basocellulare vagy basalioma mind megjelenésében, mind kórlefolásában igen heterogén betegségecsoport (1). A legtöbb problémát az okozza a klinikai gyakorlatban, hogy a bőrgyógyászok és a társszakmák is sokszor alulértékelik e daganat jelentőségét, hivatkozva arra, hogy az esetek zömében csak helyileg roncsol, és extrém ritkán ad áttétet. Megjegyzendő azonban, hogy jóval kevesebb roncsoló jellegű vagy recidiváló esettel állnánk szemben, ha a primer ellátásuk ezeknek a tumoroknak az irányelveknek megfelelő módon történne. A fizikális vizsgálat során a tumor megjelenése alapján való helyes altípus besorolás már megfelelő alapul szolgálhat a későbbi terápia meghatározásához, így ezen alapismeretek felelevenítését fontosnak tartjuk.

Alapvető megfontolás, hogy legfeljebb az alacsony kiújulási hajlammal jellemezhető basalioma típusokban szenvedő betegek kezelése lehet az általános bőrgyógyász feladata, a közepes kockázatú csoportnál már a műtéti megoldás is plasztikai sebészeti képzettséget igényel, míg a magas rizikójú páciensek esetén legtöbbször multidiszciplináris team szoros együttműködése szükséges az elsődleges terápiás modalitás kiválasztásához.

A **noduláris basalioma** a legtipusosabb (1. ábra), lassan növő, bőrszínű, gyöngyházszerűen fénylő, teleangiactasiás csomó formáját öltő variáns, mely jól behatárolható szélekkel bír, így kisméretű változata in toto sebészi excízióval egyszerűen eltávolítható. A legtöbb problémát az jelenti, hogy



1. ábra

Noduláris basalioma cicatrizáló basaliomával az orrháton

egy-két évig általában nem okoz panaszt a primer lézió, így sajnos a legtöbb beteg csak akkor figyel fel rá, amikor a csomó felszínén fekély alakul ki és vérzik, vagy mérete miatt esztétikailag zavaróvá válik. Az esetek zömében ilyenkor onkológiai szempontból már nem biztonságos egy egyszerű sebészi kimetszés, sokszor a megfelelő biztonsági zóna kialakítása után létrejött defektus esztétikus zárása plasztikai sebészeti jártasságot tesz szükségessé.

A főleg kreolbőrűeket érintő sötétbarna vagy barnás-fekete fénylő csomó formájában növekvő **pigmentált basalioma** (2. ábra) elsősorban differenciáldiagnosztikai szempontból fontos, mivel melanomától való elkülönítése sokszor még gyakorlott bőrgyógyász számára is nehézségbe ütközhet. Diagnosztikus bizonytalanság esetén célszerű a beteget onkodermatológiai központba irányítani. A deréktájon, jellegtelen, bőrszínű csomó formájában jelentkező ritka variáns, a fibroepithelioma Pinkus általában egyszerű kimetszéssel meggyógyítható.

A basalioma másik leggyakoribb altípusaként számon tartott **superficiális** forma főleg diagnosztikus kihívást jelent, mivel a felületesebb szemlélő sokszor ekcémának, vagy egyéb



2. ábra

Pigmentált basalioma



3. ábra

Kiterjedt morfeiform basalioma az orron

krónikus gyulladásnak véli. Általában a többszörös előfordulás és az extrém nagy méret jelenthet terápiás kihívást a felszínesen terjedő basaliomában szenvedő betegeknek. Egy vörösesbarna, időnként finoman hámló, szélén kissé kiemelkedő, a szokásos lokális kezelésre rezisztens plakk esetén a szövettani verifikáció elkerülhetetlen. Amennyiben a felszínes basalioma hisztológiai vizsgálattal igazolódik, számos terápiás modalitás közül választhat a kezelőorvos a daganat kiterjedése és lokalizációja alapján. Általánosságban elmondható, hogy ennél a daganattípusnál kielégítő hatékonysággal alkalmazhatók a lokális roncsoló kezelések, mint a kryoterápia, széndioxid lézer illetve az immunmódosító krémek (pl. imiquimod), helyi citosztatikumok, fotodinámiai kezelések, stb.

A basaliomák igen alattomos variánsa a **cikatrizáló**, vagy **morfeiform** (3. ábra) klinikai típus. Jellemző formában az arc áthajlási redőiben (homlok, glabella, nasolabiális redő) jelentkezik és legtöbbször már előrehaladott, nagy kiterjedésű tumorként kerül felismerésre, így a legjobb, ha speciális onkodermatológiai centrumban történik az ellátása. Rendkívül tünetzegény, a fehéres színű, fénylő, hegszerű képlet ritkán viszi orvoshoz a beteget, sokszor a hirtelen kialakuló fekély jelzi először a bajt. Szabad szemmel nehéz felismerni az ép



4. ábra

Ulcus rodens az orrgyökénél

és a daganatszövet által infiltrált kóros bőr határát, így nem szerencsés megfelelő diagnosztikus és sebészeti háttér nélkül elkezdni a beteg kezelését.

A gyorsan növekvő, óriás fekélyeket létrehozó **ulcus te-rebrans** vagy *ulcus rodens* (4. ábra) főleg a szemzug, orr, fül környékén alakul ki, így mindenképpen multidiszciplináris team együttműködésével kezelhető a leghatékonyabban. Az észlelő bőrgyógyász feladata ilyen esetben, hogy a páciens mihamarabb bőronkológiai központba irányítsa, ahol mind a diagnosztikus háttér, mind az összes onkológiai terápiai (sebészet, sugárterápia, lokális és szisztémás kezelések) modalitás rendelkezésre áll. Az agresszív növekedést mutató és kiterjedt roncsolást okozó basaliomák háttérében sokszor a gazdaszervezet immunvédekezésének valamilyen defektusa húzódik meg (hematológiai malignómák, egyéb rosszindulatú daganatok), így az alapos fizikális vizsgálat (pl. megnagyobbodott nyirokcsomók észlelése, hepatomegalia, splenomegalia) vagy néhány alapvető laboratóriumi teszt más belszervi betegséget is felfedhet.

Aktinikus (solaris) keratosis

A solaris vagy aktinikus keratosis jellegzetes nem-melanoma rákelőző állapotként számon tartott entitás – a lap-hámrák spektrumába tartozó, szövettanilag in situ tumornak felel meg – mely 50 év felett szinte minden második világos bőrű (Fitzpatrick fototípus I-III) egyénen előfordul. A legvesélyeztetettebbek a szabadban dolgozók, de a horgászok, vízi sportot élvezők és napimádók szintén kockázati csoportot jelentenek (4). A krónikus UV-fény expozíció okozta DNS károsodás alapvetően meghatározó a kialakulásukban, azonban a humán papillomavírus (HPV-5, -8, -9, -15 típusainak E6/7) onkoproteinjeit is kimutatták már solaris keratosisban, ami alapján feltételezhető, hogy HPV vírusok is szerepet játszhatnak e léziók patogenezisében (5).

Diagnosztikus és terápiás kihívást az ún. „field cancerizáció” következtében kialakult kiterjedt, változatos klinikai



5. ábra

Kiterjedt aktinikus keratosisok a felső végtagon

képpel járó esetek jelentik (5. ábra). Gyakori probléma, hogy az idős, kopasz férfiak fejbőrén a vöröses vagy sárgásbarna, durva tapintatú keratolitikus papulák sokszor többszörös formában alakulnak ki, gyakran összefolyó plakkokat alkotva, mely megnehezíti a hatékony kezelést. Az immunszuppresszió alapvetően befolyásolja az aktinikus keratosisok létrejöttét, így főleg a szervtranszplantáltaknál áll fenn extrém magas rizikó a kifejlődésükre (6).

Carcinoma planocellulare

A bőrrákok ötödét adó **laphámrákok (carcinoma planocellulare, carcinoma spinocellulare, spinalioma)** kórfolyása kedvezőtlenebb, agresszívabb, gyorsabban növekednek, mint a basalioma, mi több, gyakran hetek alatt képesek cseresznyéni, diónyi nagyságot elérni és metasztázist is adni. A pontos anamnézis felvétele a vizsgáló bőrgyógyász számára már fontos támpontot jelent a diagnózis felállításában (6. ábra). Hasonlóan a basaliomákhoz, leggyakrabban a fénynek kitett bőrön alakul ki, azonban legtöbbször rákelőző állapot talaján- főleg solaris keratosis daganatos progressziójaként jön létre. A preacancerosisok klinikai detektálása is segíti a diagnosztikát. Szervtranszplantációt követően kialakulásának rizikója 65-szörös az immunkompetens populációhoz képest és ezeknél a pácienseknél az áttét is gyakoribb (6). Nem ritka, hogy a megnagyobbodott tájéki nyirokcsomó az első klinikai jel laphámrák esetén, mely sokszor aszimmetrikus nyirokódémával jár. A teljes bőrfelület megtekintése és a nyirokrégiók megtapintása szintén fontos diagnosztikus lépés. A kockázati tényezők függvényében regionális ultrahang, CT és MRI vizsgálat is szükséges lehet a laphámrák terápiás tervének felállításához.

A hámdaganatok prognosztikai faktorai

A fenti klinikai altípusok felismerése elsősorban az adott daganat egyénre szóló kiújulási kockázatának megítélésében fontos, hisz minden terápiás teendőt az alapján lehet és kell meghatározni, hogy a tumor recidíva hajlama alapján alacsony, közepes, vagy magas rizikójú csoportba sorolható. A kiújulási



6. ábra
Laphámcarcinoma az arcon

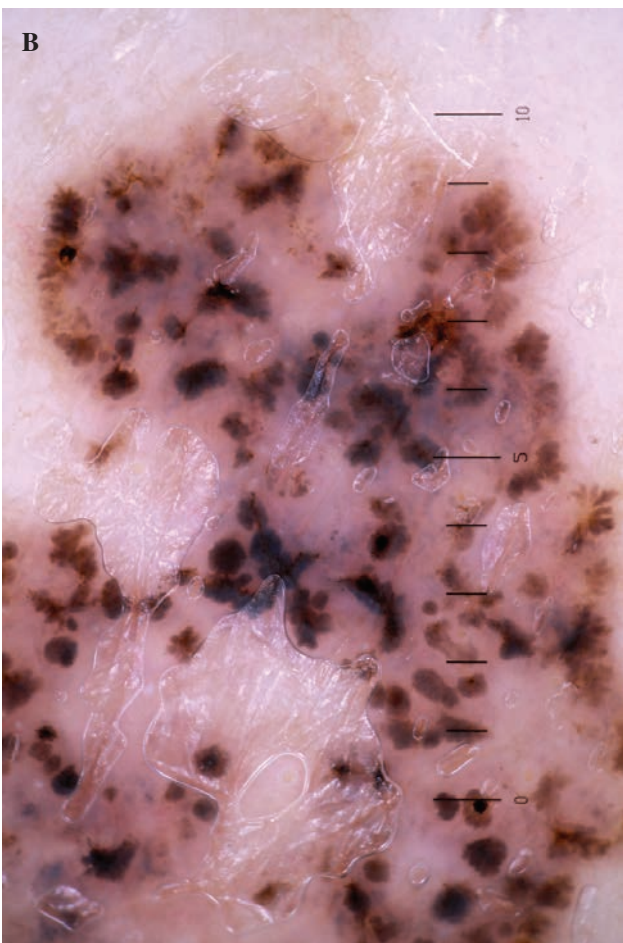
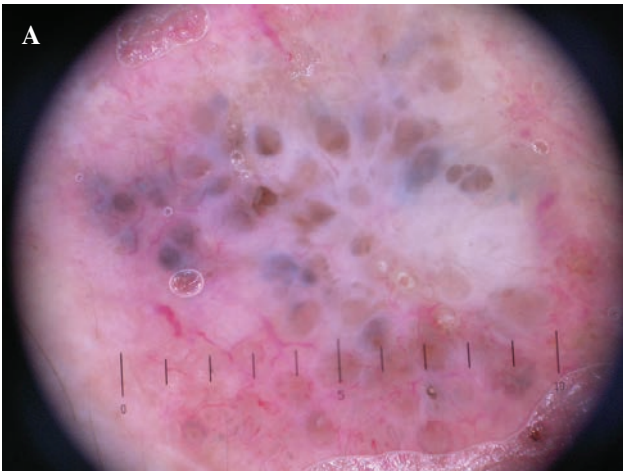
lás kockázatának megjósolásában alapvetően fontos szempont a lézió lokalizációja, mérete, környező szövetekhez való viszonya, klinikai megjelenésében a határozott vagy határozatlan szél, valamint jelentőséggel bír az is, hogy korábban történt-e besugárzás az érintett bőrfelületen. Bármilyen jellegű immunrendszert érintő betegséget vagy kezelést szintén figyelembe kell venni a kockázati csoport besorolásánál. Szervtranszplantációt követő immunszuppresszív terápia mellett a BCC megjelenésének 10-szer nagyobb az esélye a normál populációhoz képest (6). A különböző szövettani altípusok is jelezhetik az eltérő kórfolyást valamint a preformált résekben, pl. perineurálisán való terjedés szintén a magas recidívakészséget prognosztizálja (www.nccn.org).

A laphámrákok kiújulási kockázatának megítélésében a basaliomákhoz hasonló alacsony és magas rizikócsoportokat különíthetünk el, melyek besorolásakor a daganat számos sajátosságát kell mérlegelni: a tumor méret, lokalizáció, szélek minősége mellett a korábbi radioterápia vagy krónikus gyulladás megléte egyaránt befolyásoló tényezők. Kedvezőtlen faktorként tartható számon a kiújulási ráta tekintetében a primer lézió gyors növekedése, valamint a tumor okozta neurológiai tünet is (www.nccn.org).

A hámsejt eredetű bőrdaganatok dermatoszkópos jellegzetességei

A dermatoszkópia elsősorban a pigmentált bőrdaganatok elkülönítő diagnosztikájában alapvetően fontos vizsgálati eljárás, azonban a keratinocita eredetű bőrléziók felismerésében is nagy segítséget jelent a bőrgyógyászatban. A klasszikus dermatoszkópos algoritmusban a basalioma alapvető jellegzetességeként tartják számon a pigmentáló hiányát, valamint a juharlevélszerű és kerékküllőre emlékeztető struktúrákat, kékes-szürke globulusok vagy ún. ovoid kékes színű fészkek megjelenését (7). Szintén a diagnosztikus kritériumok között vannak a jellegzetes, faágszerűen elágazódó erek, valamint a fekélyképződés is (7.a, b ábra). Főképpen a felszínes basaliomára jellegzetes, hogy multiplex apró eróziókat láthatunk a dermatoszkópos képen és gyakori a fehér és rózsaszín területek strukturálatlan vagy koncentrikus elrendeződése a lézió belül. Ilyenkor a többszörös, csoportokba rendeződő kékes-szürke pontok és a finom, apró teleangiectasiás erek is segítik a diagnózis felállítását (8).

A nem pigmentált aktinikus keratosisok vizsgálatakor ún. „szamóca mintázatot” láthatunk dermatoszkóppal. Általában rózsaszínes vörös erythemás alap mellett a hajfolliculusok körül lineáris vagy hullámos erek képeznek hálózatot. Jellegzetesek a tág folliculáris nyílásokat kitöltő sárgás szarudugók és a körülöttük létrejött fehér halo. Aktinikus keratosis esetében gyakran, de nem kizárólagosan észlelhetjük az úgynevezett „rosetta” struktúrát, mely egy fehér négylevelű lóherére hasonlít (7.c ábra). A pigmentált aktinikus keratosisok esetén a lézió aszimmetrikus mind a színnek, mind a strukturális felépítés tekintetében, a tág folliculusok dominanciája mellett kékes pontokat lehet felfedezni, melyek akár lineárisan is rendeződhetnek a dermatoszkópos képen (8).

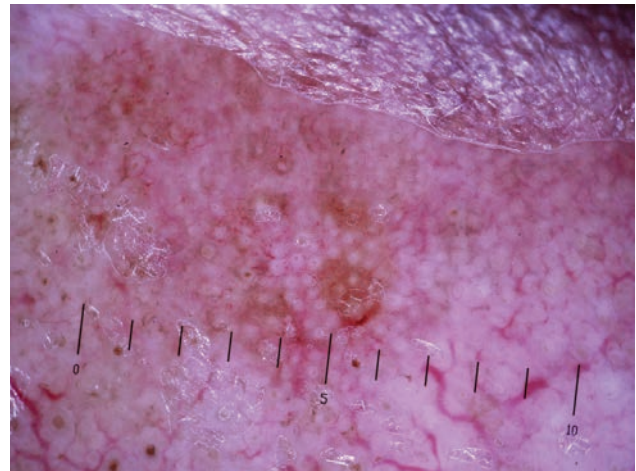


7.a, b ábra

Basalioma dermatoszkópos képei.

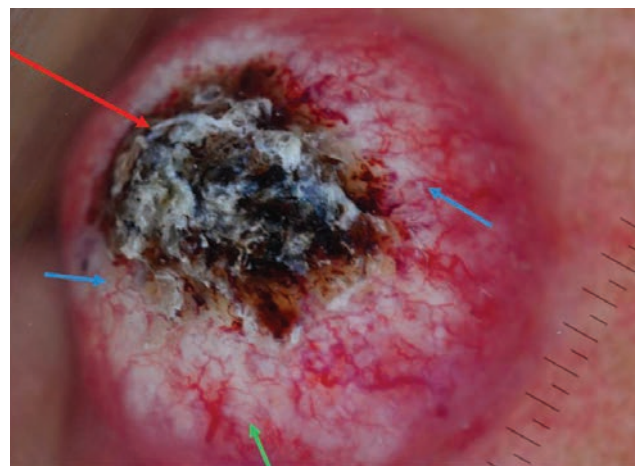
Faágszerű teleangiectatikus erek és változó méretű globulusok, B: Kerékküllő és juharlevélszerű struktúrák

A laphámcarcinoma dermatoszkópos megjelenésére a legjellegzetesebbek az amorf sárgásfehér, struktúra mentes centrális szarumassza, a szarudugókkal kitöltött tágult, céltáblaszerű folliculáris nyílások és a fekélyképződés megléte (7). Az erek rajzolata különbözik a basaliomában megszokott képtől, elsősorban a fehér halo-val körülvelt hajtszerű és a szabálytalan méretű, rendezetlen megjelenésű szer-



7.c ábra

Solaris keratosis dermatoszkópos képe



7.d ábra

Laphámcarcinoma dermatoszkópos képe. Kifejezett vasculatura látható a tumorban.

Piros nyíl: centrális szarumassza,
kék nyíl: polimorf erek,
zöld nyíl: fehér struktúra mentes területek

pentinszerű erek jellegzetesek a laphámrákra (9). A vaszkulatura tekintetében gyakran polymorph a kép: az előzőek mellett megjelenhet a pontszerű és glomeruláris struktúra is (10) (7.d ábra). A rosszul differenciált variánsok általában a sűrű érhálózat miatt mind klinikailag, mind dermatoszkóppal vöröses színűek és a kép változatosabb az erek tekintetében, míg a közepesen és jól differenciált formáknál a fehér struktúra mentes területek és a centrális keratin massa körüli fehér gyűrű a jellegzetesebb.

Gyakran látható a korai invazív laphámrákok esetén az actinicus keratosisokra jellemző szamáca-szerű mintázat mellett a neovaszularizáció jeleként az irreguláris pontszerű és glomeruláris jellegű erek megjelenése az invazív részletben (11). Igen ritka a laphámcarcinóma pigmentált variánsa, ilyenkor a kékeszürke pigment globulusok általában elfedik az érstruktúrákat, így nehéz diagnosztizálni ezt a kórformát.

Az in vivo konfokális mikroszkópia szerepe a bőrrákok felismerésében

Az in vivo reflexiós konfokális mikroszkópos vizsgálat (RCM) során lézer alapú nem invazív módon lehet a bőr felszínes területén lévő elváltozásokról digitalizált, horizontális képeket alkotni. Az eljárással a dermatoszkópos, illetve a szövettani vizsgálattal összevethető képek készíthetők, a hámban és a dermis felső részén elhelyezkedő bőrelváltozásokról. A daganatos kórképekben az eljárással pontosítható a klinikai és dermatoszkópos diagnózis.

A konfokális mikroszkópos vizsgálat jól használható melanocytás és pigmentált, nem melanocyter eredetű bőrtumorok elkülönítésére, valamint a hámeredetű daganatok, precancerosisok vizsgálatára is.

Ugyanakkor határt szab a módszernek az, hogy a fényvisszaverődés segítségével a bőrfelszín mintegy 0,2 mm-ig vizsgálható, így a mélységi terjedés pontosan nem ítéhető meg.

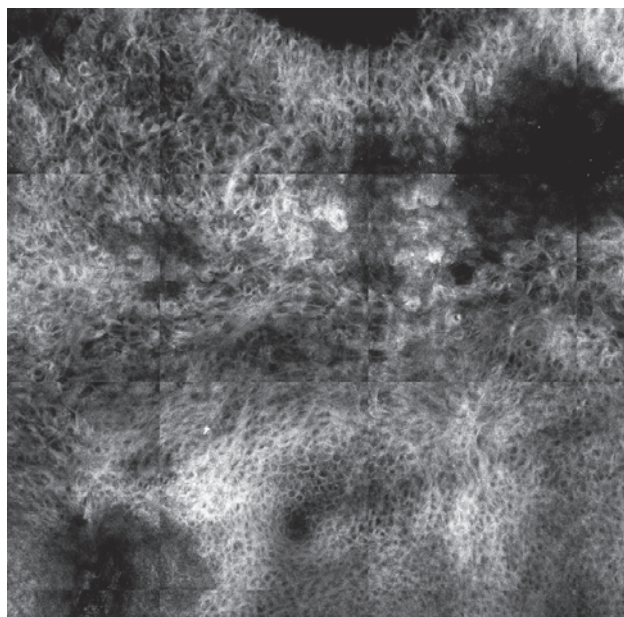
Jellegzetes, a szövettani szerkezetre utaló konfokális képpel bír az aktinikus keratosis és a laphámcarcinoma, valamint a basalioma is. Az utóbbi esetében nagyon jól elkülöníthető a pigmentált forma a melanocytás elváltozásoktól, így a melanomától is.

Aktinikus keratosis és laphámcarcinoma

Az aktinikus keratosis és a laphámcarcinoma hámtérési értelemszerűen hasonlítanak egymásra, a látható felszínes dermalis területek alapján lehet következtetni az esetleges infiltratív növekedésre. Aktinikus keratosis esetén a felszínen a hámlásnak megfelelően leváló keratinocyták és parakeratosis (polygonális, sejtmagot tartalmazó, éles határú sejtek a stratum corneumban) figyelhető meg. Aktinikus keratosis és laphámcarcinoma esetén a felszíni hámban atypusos lépesmész-szerű szerkezet látható szabálytalan alakú keratinocytákkal. Kifejezett atypia esetén (ez általában a carcinomákra jellemző) a megszokott hámszerkezet helyett teljesen rendezetlen kép látható, a hámseljthatárok elmosódnak. A keratinocyták nagysága, alakja és széle szabálytalan, és a stratum spinosum-granulosum magasságában lehet kerek, magot tartalmazó sejteket találni, melyek dyskeratosisnak felelnek meg. Carcinoma esetén a látott eltérések általában kifejezettebbek. Erosio és ulceratio itt is előfordulhat. Laphámcarcinomában a papillaris és a superficialis dermisben lehet látni az infiltrációnak megfelelő magányos atypusos keratinocytá sejteket vagy ilyen sejtekből csoportokat. Szintén a felső dermalis területen elasticus degeneratio utaló közepesen világos csipkeszerű anyag látható, valamint a papillaris irhában tág, kanyargós erek, esetleg gyulladásos sejteknek megfelelő kis fénylő szemcsék figyelhető meg (8.a, b ábra).

Carcinoma basocellulare

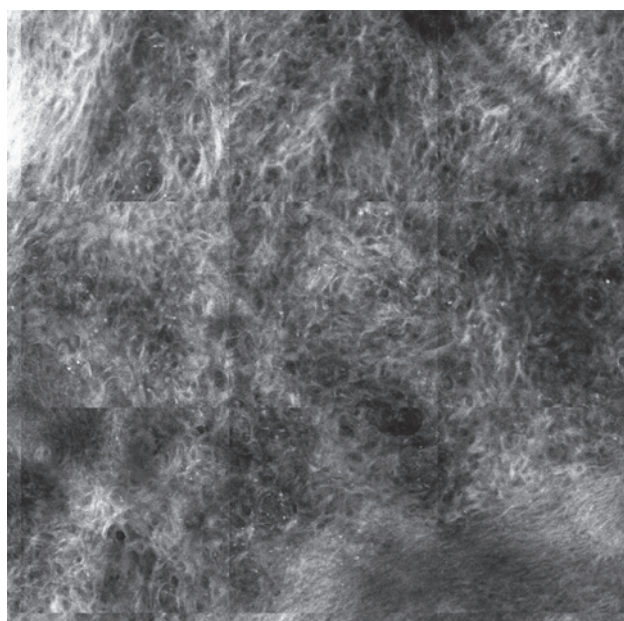
Basaliomák esetén az epidermisben a szabályos lépesmész-szerű szerkezet helyett a hámsjtek rendezetlensége látszik helyenként polarizált, elongált hálózattal, illetve erosioval, ulceratioval (4. ábra). Ezek az eltérések még nem specifikusak, de már utalnak az elváltozás mibenlétére. A specifi-



8.a ábra

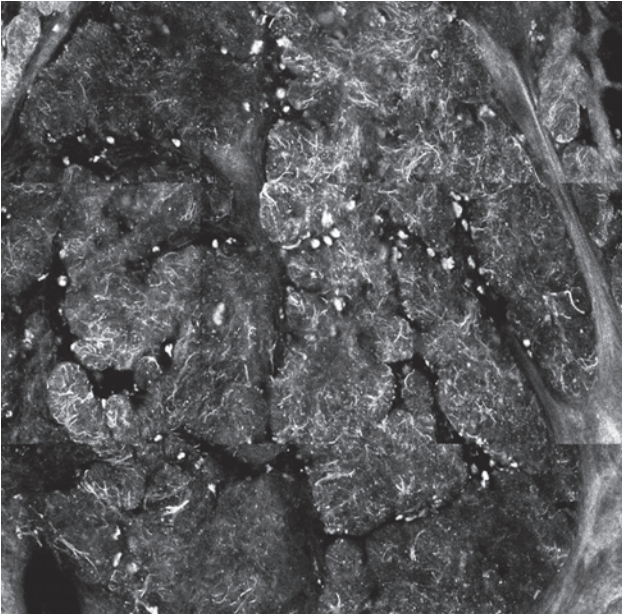
Solaris keratosis/laphámcarcinoma konfokális mikroszkópos képe: részben megtartott, részben atypusos lépesmész-szerű hámszerkezet szabálytalan alakú, eltérő nagyságú, vastkos sejtkontúrával keratinocytákkal

kus eltérések a dermoepidermalis junctio (DEJ) területén láthatók. Itt a szabályos gyűrűs szerkezet helyett világos, kötegszerű és/vagy nodularis struktúrák észlelhetők a periférián palisszád sejtekkel, illetve sötét sziluettek láthatók. A vi-



8.b ábra

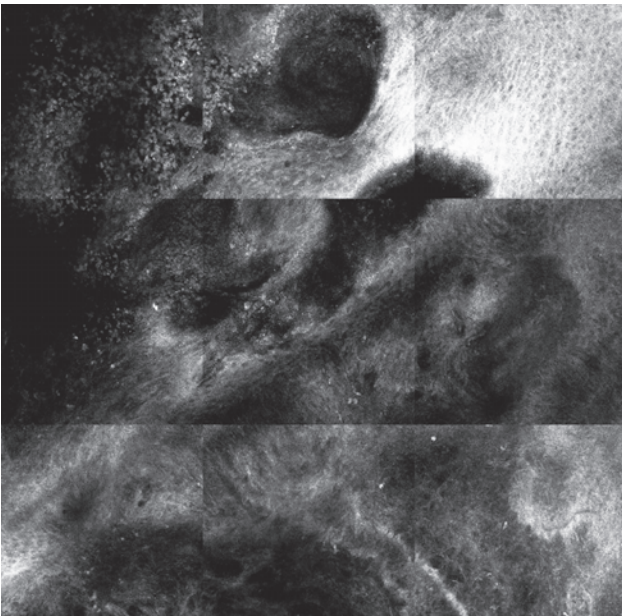
Solaris keratosis/laphámcarcinoma konfokális mikroszkópos képe: csaknem teljesen rendezetlen hámszerkezet, néhol elongált sejtekkel, a sejthatárok elmosódottá válásával, váltakozó nagyságú és alakú keratinocytákkal. Néhol dermalis papilla-részlet látszik tág erekkel, gyulladásos sejtekkel



8.c ábra

Pigmentált basalioma: nodularis struktúrák a széleken paliszád sejtekkel, és számos dendritikus melanocytával a sejtízfészkeken belül. A nodularis struktúrák mentén nagy fénylő sejtek (melanophagok) és sötét, hasadék-szerű űrök

lágos struktúrák körül sötét hasadék-szerű űrök figyelhetők meg, melyek a tumorsejt ízfészkek körüli mucinnak felelnek meg. Ha pigmentált elváltozásról van szó, akkor ezeken a területeken jól láthatók a tumorsejtek közötti dendritikus melanocyták is. A dermis felső részén a gyulladásosejtek



8.d ábra

Superficialis basalioma, a dermoepidermalis junctio területe. A felszínen erosio részlete, mellette a hámban polarizált, elongált hálózat. A DEJ mentén rendezetlen szerkezet, sötét sziluettek, néhány kötegszerű struktúra

kis fénylő szemcsék formájában láthatók, és általában jól megítélhetők a tág, szabálytalan, teleangiectaticus vízszintes erek is. Pigmentált basalioma mellett a dermisben a melanophagoknak megfelelően fénylő, nagy ovális sejtek helyezkednek el (8.c, d ábra)

Konfokális mikroszkóppal lehetőség van a nem invazív terápiák előtt a klinikai diagnózis megerősítésére, majd a diagnosztikán túl a követésre, a kezelés hatékonyságának ellenőrzésére is. Így PDT vagy imiquimod kezelés kapcsán mind a diagnosztika, mind a kezelés utáni kontrollvizsgálat in vivo, nem invazív módon kivitelezhető (12, 13).

A nemlineáris mikroszkópia diagnosztikus értéke rosszindulatú hámeredetű bőrdaganatokban

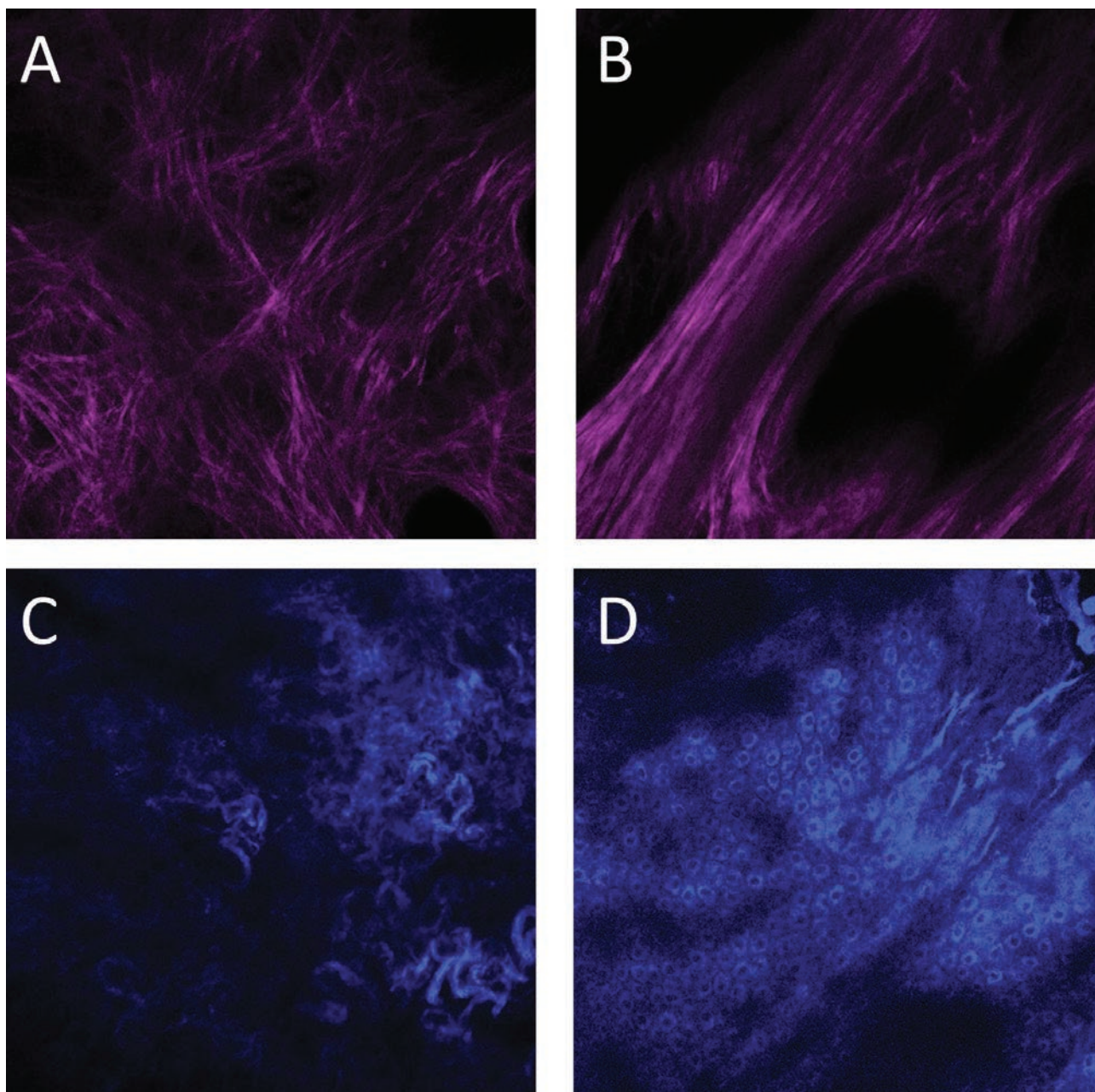
A nemlineáris optika olyan közegben vizsgálja a fény viselkedését, ahol az optikai közeg polarizáltsága nemlineárisan függ a fény elektromos mezejétől. Ezek a folyamatok impulzusüzemű lézerekkel hozhatók létre, melyek kis fókuszpontban keltnek nagy foton-sűrűséget, mely hatására több foton lép egymással kölcsönhatásba. Előnyük, hogy biztonságos lézerteljesítmények mellett nagy szöveti felbontású *in vivo* képalkotásra képesek, a konfokális mikroszkópiához képest nagyobb képalkotási mélységgel (14).

A nemlineáris mikroszkópiai módszerek közül a bőrdaganatok diagnosztikájában a kétfoton abszorpciós fluoreszcencia (two-photon fluorescence, TPF), a másodharmonikus keltés (second harmonic generation, SHG) és a koherens anti-Stokes Raman szórás (Coherent anti-Stokes Raman scattering, CARS) alkalmazható. TPF során a bőr endogén fluorofóráiról, mint az elasztinról és a nikotinamid-adenin-dinukleotidról (NADH) történhet képalkotás (15). TPF képalkotás során a daganatsejtek NADH tartalmuk révén jeleníthetők meg. Az SHG a nem-centroszimmetrikus molekulákat, mint a kollagént detektálja. Mivel a kollagénszerkezet jelentősen átalakul a tumorsejtízfészkek körül, az SHG alkalmazható a bőrdaganatok határainak meghatározására és sebészi szélek tervezésére (16). A CARS képes a szöveti komponenseket a bennük lévő kémiai csoportok alapján elkülöníteni. Alkalmazásával bőrdaganatokról a hagyományos hematoxin-eozin festéshez hasonló képet adó nem-invazív hisztológiai vizsgálat végezhető (17). A SHG, TPF és CARS kombinációja multimodális képalkotásra is lehetőséget ad. Jelenleg ezek a technikák intenzív kutatás tárgyát képezik, egyelőre még klinikai vizsgálatok nem állnak rendelkezésre hatékonyságukról. Ugyanakkor a biztató preklinikai eredmények alapján a jövőben a nemlineáris mikroszkópia széles körben alkalmazható lehet a rosszindulatú hámeredetű bőrtumrok diagnosztikájában (9. ábra).

Hisztopatológia

Basalsejtes carcinoma (basalioma)

A basalsejtes carcinoma nevéből is adódó jellemzője, hogy a hám basalis sejtjeire emlékeztető paliszád állású



9. ábra

Nemlineáris mikroszkópia alkalmazása basalioma vizsgálatára.

A: egészséges irha kollagén szerkezetének SHG képe.

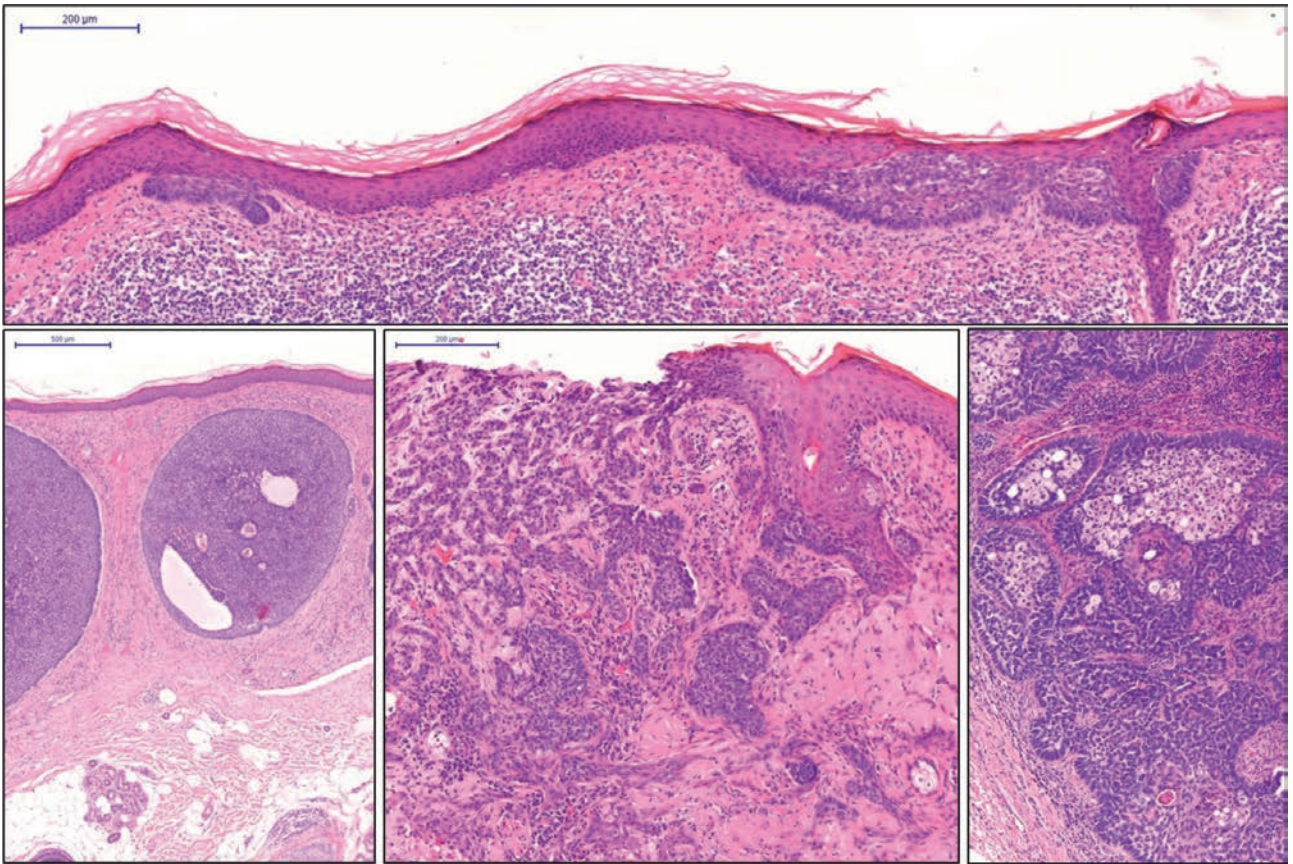
B: basalioma SHG képe, ahol a tumorsejtfészkek körül átrendeződött kollagénrostok láthatók.

C: egészséges irha TPF képe, melyen elasztin rostok adnak jelet.

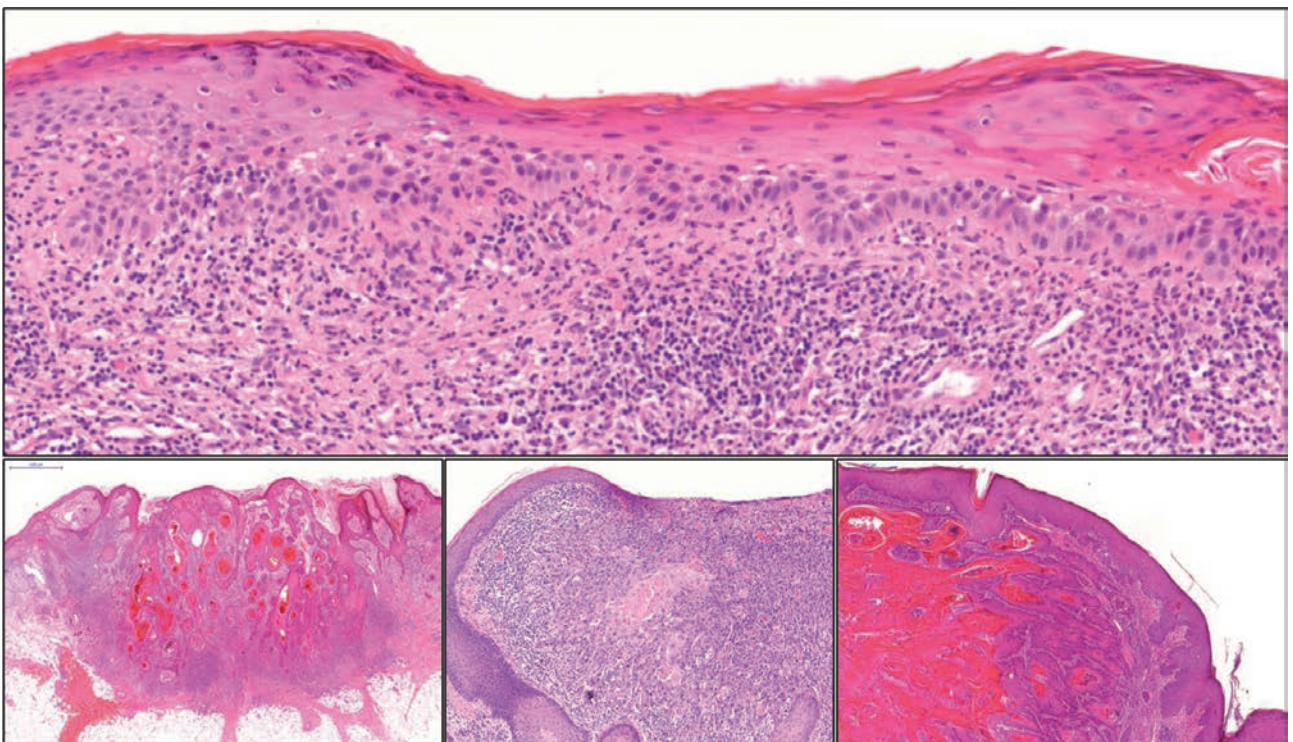
D: basalioma TPF képe, a tumorsejtek NADH tartalma ábrázolódik

tumorsejtekből épül fel, a tumorsejt-lemezek pedig hasadékkal határolódnak el a környező strómától. Ez a közös jellemző mellett azonban a tumor szövettani felépítése igen változatos lehet, az altípusok osztályozása nem is egységes. Fő típusai a (1) superficiális, amely gyakran multifocalis megjelenésű, a felszíni hámmal kapcsolódó sejtfészkekből épül fel, a (2) noduláris, amely jól körülírt tumoros fészkeket alkot, helyenként cysticus és adenoid átalakulással, ill. (3) az infiltratív, amely desmoplasticus strómával ölelt morfeiform-, micronoduláris-, továbbá basosquamosus

(metatypicus) jellegű, kiterjedt infiltratív aktivitással, amely gyakran csak Mohs-sebészeti eljárással távolítható el. Adnexális (infundibuláris-, sebaceous-) differenciáció, melanin pigment akkumuláció bármelyik formában előfordulhat. A daganat körül akár regressziót képező kiterjedt másodlagos gyulladás is keletkezhet. Prediktív szempontból fontos elkülöníteni a superficiális altípust, amely alkalmas lehet nem operatív terápiára, míg a pigmentált-, noduláris-, vagy infiltratív altípusok főleg sebészi kezelést indikálnak (10.a ábra).



10.a ábra
Non-melanoma bőrdaganatok szövettani képei



10.b ábra
Non-melanoma bőrdaganatok szövettani képei

Prognosztikai szempontból fontos szövettani tényező a multifocalitás, amelyet a kezeléskor is szem előtt kell tartani, továbbá az infiltratív subtípusoknál a sebészi reszekciós vonal épsége, továbbá a perineuriális terjedés megléte. Utóbbi szövettani jellemző nagyobb sebészi biztonsági zónát, akár adjuváns irradációt is indikálhat. A basosquamosus carcinoma lokális agresszivitása mellett kivételes esetben áttétet is képezhet.

Aktinicus keratosis

Praemalignus elváltozásként az ultraviola sugárzás hatására az epidermis változó mértékű hámdysplasiája alakul ki, amely még nem rendelkezik infiltratív jelleggel. Így a szövettani spektruma az enyhe fokú, csupán basalis sejteket érintő atypiától a hám teljes szélességét érintő hámatypiáig (in situ carcinoma) terjedhet. Szövettani altípusai (acanthoticus-, atrophias-, proliferatív-, bowenoid-, pagetoid-) általában nem befolyásolják a terápiás stratégiát, míg a pigmentált forma ismerete diagnosztikus szempontból fontos a lentiginosus melanocyter léziók elkülönítésében.

Laphámcarcinoma (carcinoma epidermoides, spinolioma)

Laphám irányú differenciációt mutató malignus tumor, változatos metasztatikus képességgel. Hisztogenetikailag alapvetően két formáját fontos elkülöníteni: (1) a szekvenciális carcinogenesis útján (pl. aktinikus keratosis) talaján létrejövő, ill. a praekurzor elváltozással nem rendelkező (2) *de novo* típust. Mindkét típus változatos differenciáltságú (jól, vagy rosszul differenciált, acantholyticus, sarcomatosus, desmoplasticus diffúzan infiltráló) alakokat ölthet, bár két *de novo* altípus, a verrucosus carcinoma jellegzetes jól differenciált verrucosus hámlemezeket képez, manifeszt infiltratív jelleg nélkül (ún. „pushing border”), míg a keratoacanthoma típusú laphámcarcinoma klinikailag gyors növekedésű, de szövettanilag általában jól differenciált tumor. A *de novo* lymphoepithelioma-like altípus pedig leginkább a fej-nyak régióra jellemző, gazdag lymphoid strómával jelentkező rosszul differenciált laphámcarcinoma.

Szövettanilag alacsony agresszivitást és metasztatikus képességet jelezhet a tumor prekursor/szekvenciális volta, jó differenciáltsági foka, éppen való eltávolítása, hasonlóképpen magasabb agresszivitásra utalhat a tumor *de novo* jellege, mélyebb (>2mm) infiltratív aktivitása, alacsony differenciáltsága, perineuriális és intravasculáris terjedése, pozitív reszekciós széle (10.b ábra).

Összefoglalás

A nem-melanoma bőrrákok diagnosztikáját a klinikai vizsgálaton túl a dermatoszkópia, in vivo confocalis és a nem lináris mikroszkópia is nagyban segítheti, azonban szövettani vizsgálattal adható meg legnagyobb biztonsággal a pontos kórisme. E hámdaganatok klinikai jellegzetességeinek és a fentiekben részletezett diagnosztikus módszereknek az

ismerete nagyban meghatározza, hogy a bőrgyógyászok a tudomány adta lehetőségek szerint elsőként a legoptimálisabb terápiát választhassák e betegcsoport hatékony kezeléséhez.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését a GINOP_2.3.2-15-2016-00020 számú projekt támogatta.

IRODALOM

1. *Apalla Z., Lallas A., Sotiriou E. és mtsai.*: Epidemiological trends in skin cancer. *Dermatol Pract Concept.* (2017) 7 (2), 1-6.
2. *Lomas A., Leonardi-Bee J., Bath-Hextall F.*: A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* (2012) 166 (5), 1069-1080.
3. *Barton V., Armeson K., Hampras S. és mtsai.*: Nonmelanoma skin cancer and risk of all-cause and cancer-related mortality: a systematic review. *Arch Dermatol Res.* (2017) 309 (4), 243-251.
4. *Flohil S. C., van der Leest R. J., Dowlathshahi E. A. és mtsai.*: Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol.* (2013) 133 (8), 1971-1978.
5. *Chockalingam R., Downing C., Tyring S. K.*: Cutaneous Squamous Cell Carcinomas in Organ Transplant Recipients. *J Clin Med.* (2015) 4 (6), 1229-1239.
6. *Brin L., Zubair A. S., Brewer J. D.*: Optimal management of skin cancer in immunosuppressed patients. *Am J Clin Dermatol.* (2014) 15 (4), 339-356.
7. *An Atlas of Dermoscopy.* CRC Press, Boca Raton., 2012
8. *Altamura D., Menzies S. W., Argenziano G. és mtsai.*: Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol.* (2010) 62 (1), 67-75.
9. *Felder S., Rabinovitz H., Oliviero M. és mtsai.*: Dermoscopic differentiation of a superficial basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in situ. *Dermatol Surg.* (2006) 32 (3), 423-425.
10. *Argenziano G., Zalaudek I., Corona R. és mtsai.*: Vascular structures in skin tumors: a dermoscopy study. *Arch Dermatol.* (2004) 140 (12), 1485-1489.
11. *Zalaudek I., Giacomel J., Schmid K. és mtsai.*: Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model. *J Am Acad Dermatol.* (2012) 66 (4), 589-597.
12. *Keratinocytis tumors. In: Reflectance Confocal Microscopy of Cutaneous Tumors: An Atlas with Clinical, Dermoscopic and Histological Correlations, Edited by S.Gonzalez, et al, pp. 30-76.* Informa Healthcare, 2008.
13. *Nonmelanotic Skin Lesions. In: Reflectance Confocal Microscopy for Skin Diseases, edited by R.Hoffmann-Wellenhoff, et al, pp. 239-323.* Springer, Heidelberg, Dodrecht, New York., 2012
14. *Ustione A., Piston D. W.*: A simple introduction to multiphoton microscopy. *J Microsc.* (2011) 243 (3), 221-226.
15. *Hanson K. M., Bardeen C. J.*: Application of nonlinear optical microscopy for imaging skin. *Photochem Photobiol.* (2009) 85 (1), 33-44.
16. *Kiss N., Haluszka D., Lorincz K. és mtsai.*: Quantitative Analysis on Ex Vivo Nonlinear Microscopy Images of Basal Cell Carcinoma Samples in Comparison to Healthy Skin. *Pathol Oncol Res.* (2018) *in press*
17. *Kiss N., Krolopp A., Lorincz K. és mtsai.*: Stain-free Histopathology of Basal Cell Carcinoma by Dual Vibration Resonance Frequency CARS Microscopy. *Pathol Oncol Res.* (2018) 24 (4), 927-930.

Érkezett: 2018. 09. 21.

Közlésre elfogadva: 2018. 09. 26.

A sebészi kezelés az elsődleges gyógmód a rosszindulatú hámdaganatok kezelésében

Surgery is the first line treatment in the management of non-melanoma skin cancers

KIS ERIKA DR.¹, KÁDÁR ZSOLT DR.², JUHÁSZ ISTVÁN DR.³

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Plasztikai és Égési Sebészeti Osztály, Szeged¹
Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai
Klinika, Pécs²
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, Debrecen³

ÖSSZEFOGLALÁS

A nem-melanoma bőr tumorok kezelésének arany standardja a daganat teljes eltávolítása sebészi kimetszéssel, mely a betegek döntő többségénél teljes gyógyulást eredményez. A sebészi kimetszés biztosítja a reszekciós szélek épségben történő eltávolításának megítélését, mely a recidívák megelőzésében különösen fontos. A sebészi kezelést meghatározza, hogy az elváltozás alacsony vagy magas kockázatú. A nem-melanoma bőr tumorok sebészeti kezelésénél a cél a daganat teljes eltávolítása a funkció megőrzésére és a lehető legjobb kozmetikai eredményre törekedve, tekintve, hogy ezek a daganatok gyakran kozmetikailag érzékeny területre lokalizálódnak. A tumor eltávolítása történhet hagyományos sebészi excisióval és postoperatív szövettani vizsgálattal, vagy mikroszkóposan orientált histopatológiával kiegészített sebészi technikával, melyre vonatkozóan többféle eljárás került kidolgozásra.

A szerzők a legfrissebb nemzetközi irányelvek, tudományos eredmények és saját gyakorlatuk alapján részletes áttekintést nyújtanak a nem-melanoma bőr tumorok műtéti ellátásáról, a sebészeti kezelés vitatott kérdéseiről, és ígéretes kezelési lehetőségeként a hazánkban is elérhető elektrochemoterápiáról.

Kulcsszavak:

**nem-melanoma bőr tumorok – basalioma –
spinalioma – biztonsági zóna
– mikroszkóposan orientált
hisztopatológiával járó sebészi technika –
elektrochemoterápia irrezekábilis**

SUMMARY

Surgical removal remains the gold standard for the treatment of non melanoma skin cancers since this modality offers the highest cure rate. Surgical treatments provide the tumor' margin assessment, which is crucial to minimize the risk of recurrence. . The goals of surgical treatment are to completely remove the tumor; to restore normal function and to provide the best possible aesthetic outcome as most of the lesions are localized in cosmetically sensitive areas. Tumor removal can be performed by either standard surgical excision or a by a type of microscopically oriented histologically confirmed surgical technique.

Based on the latest international guidelines, published data, and best practices of authors we summarize the current surgical treatments and debated questions of the surgery of non melanoma skin cancers, and we also give an account on electrochemotherapy, which is a promising, highly effective modality in the treatment of NMSCs.

Key words:

non melanoma skin cancers – basal cell carcinoma – squamous cell carcinoma – safety zone – microscopically oriented histologically confirmed surgical technique – electrochemotherapy

A nem-melanoma bőr tumorok (NMBT) a fehér bőrű populációban leggyakrabban előforduló daganatok, melyek incidenciája világszerte (1-3) folyamatosan növekszik. A basaliomák és a spinaliomák alkotják ennek a daganatcsoportnak

a 99%-át, a fennmaradó 1 %-ba a következő daganatok tartoznak: Merkel-sejtes carcinoma, primer cutan B-sejtes lymphoma, Kaposi-sarcoma, carcinosarcoma, és dermatofibrosarcoma.

Levelező szerző: Kis Erika dr.

e-mail: kis.erika.gabriella@med.u-szeged.hu

Basaliomák és spinaliomák jellemzően a fénynek kitett testtájakra lokalizálódnak (4): 60% fej-nyak tájék, orr 14% törzs 30% végtagok 10%. A basaliomák gyakorisága 3- 5-szöröse a spinaliomákénak (5).

Basaliomák esetében a metastasis képzés irodalmi ritkaság (6), spinaliomák esetében azonban 3%-ban (7) fordul elő, ezért főként a spinaliomák felelősek a NMBT miatt bekövetkező halálozásért (8). Mindkét daganattípus esetén gyakori a lokális kiújulás, és a mélyebb szövetekbe való terjedés. Ennek bekövetkezéssel a basalioma is életet veszélyeztető betegséggé képes válni. A NMBT kórlefolását, ezáltal a betegek sorsát következőképpen nagymértékben meghatározza az első ellátó, hiszen a megfelelő terápiás megközelítéssel minimalizálható a recidiva és a további progresszió valószínűsége. A legmegfelelőbb terápia kiválasztásakor a következő szempontokat kell figyelembe venni: várható recidiva kockázat, a funkció megtartása, a beteg elvárásai és a potenciális szövődmények (9).

A sebészi kimetszés a legelterjedtebb módszer a basaliomák és spinaliomák kezelésében, ez az arany standard, mely kiváló 5 éves gyógyulási rátát biztosít. Összehasonlítva nemsebészeti módszerekkel, a sebészeti eltávolítás nagy előnye, hogy az eltávolított anyag szövettani feldolgozásával pontos diagnózis állítható fel, és a kimetszés teljességéről is kapunk információt, amely szorosán összefügg a lokális tumor kontrollal. A daganat teljes eltávolítása a betegek döntő többségénél gyógyulást eredményez, egyes tumorok azonban rendkívül agresszív formát ölthetnek, ami extenzív szöveti destrukcióval jár. Ezekben az esetekben kiterjedt sebészi reszekció válhat szükségessé.

Jelen dolgozat célja, hogy összefoglalja a NMBT 99%-át kitevő basaliomák és spinaliomák műtéti ellátását a legfrissebb nemzetközi irányelvek, tudományos eredmények és saját gyakorlatunk alapján.

A sebészeti ellátás princípiumai

Széles körben elfogadott, hogy a NMBT kezelésében a sebészi eltávolítás adja a legjobb eredményeket.

A NMBT sebészeti kezelése során a következő három fő szempontnak kell megfelelni:

- (1) a daganat teljes eltávolítása a későbbi recidivák kiűzésére,
- (2) funkció megtartás vagy helyreállítás a daganat eltávolítása során,
- (3) a lehető legjobb kozmetikai eredmény elérése, a lehető legkevesebb szövődemény árán.

A NMBT legnagyobb része, 65-70%-a a fej-nyak tájon helyezkedik el (10), ezért kimetszéskor a kozmetikai szempontoknak való megfelelés előtérbe kerül. Ugyanakkor mind a basaliomák, mind a spinaliomák esetében kiemelkedően fontos, hogy a primer tumor teljes eltávolításra kerüljön, mivel a recidiv tumoroknál magasabb a további recidiva aránya, amely rosszabb kozmetikai és funkcionális eredményekkel társulhat. Spinaliomák esetében a helyi recidivák nagyobb arányú regionális nyirokcsomó- és egyéb távoli metastasis képződéssel is együtt (11) járhatnak, egyes megfi-

gyelések szerint a recidiv tumorok metastasis adásának készsége több mint tízszeresére nő meg (12).

Azokban az esetekben, amikor a daganat eltávolítása után a sebzés egyszerű, feszülésmentes varratsorral nem kivitelezhető, a defektus fedését (bőráttöltés, lebenyelforgatás) minden esetben csak az igazoltan teljes tumor eltávolítás után javasolt elvégezni.

A tumor kimetszése során a *kozmetikai szempontok nem írhatják felül a daganat teljes eltávolítására való törekvést.*

Alacsony és magas kockázatú elváltozások

A NMBT kezelését meghatározza, hogy az elváltozás alacsony vagy magas kockázatú. A kockázati besorolás a basaliomák várható recidiva-arányán, és a spinaliomák recidiva és metastasis készségén alapul (1. táblázat).

A 2018-as NCCN (13) irányelveknek megfelelően azok az elváltozások, amelyek a törzsön és a végtagokon helyezkednek el, és 20 mm-nél kisebb átmérőjűek, az alacsony kockázatú csoportba sorolandók, kivéve a pretibialisán, a kéz- és lábfejekken, valamint a bokán elhelyezkedő laesiokat. A 20 mm-nél nagyobb átmérőjű tumorok a magas kockázatú csoportba tartoznak. Amennyiben a daganat az arcon, a 'H' régióban, homlokon, skalpon, nyakon, vagy pretibialisán helyezkedik el, a váltás az alacsony és magas kockázat között a 10 mm-es átmérő. Az egyéb tényezők, melyek a két kockázati csoportot megkülönböztetik, a következők: a tumor határok jól körülírtak vagy elmosódottak, a daganat primer vagy recidiv, a beteg immunkompetens vagy immunszupprimált, történt-e korábban irradiáció a daganat lokalizációjában, és van-e perineurális terjedés. A szövettani altípusok ugyancsak befolyásolják a recidivák és a metastasisok kialakulásának kockázatát; a noduláris, és superficialis basaliomák és a jól vagy közepesen differenciált spinaliomák az alacsony, míg az agresszív növekedési mintájú basaliomák és a rosszul differenciált laphámrákok a magas kockázatú csoportba tartoznak (1. táblázat). Amennyiben kétség merül fel a klinikai diagnózissal kapcsolatban, vagy az elváltozás kozmetikailag érzékeny területen helyezkedik el, a definitív sebészi kimetszés előtt diagnosztikus célú biopsia (punch, shave, vagy incisionalis) végezhető. A non-melanoma bőrrákok esetén végzendő biopsiák technikájára jelenleg nincsenek ajánlások, ezért a klinikus döntése, hogy melyik technikát választja az egyes esetekben (14). Punch biopsia végzése általában a kozmetikailag kevésbé érzékeny területeken javasolt, mivel a mérettől függően a záráshoz többnyire varratok szükségesek. A punch biopsia előnye viszont, hogy kisebb elváltozások el is távolíthatók. Shave biopsia végzését a kozmetikailag érzékeny területekre javasolt korlátozni.

Sebészi technikák

A NMBT sebészeti kezelésénél a cél a daganat teljes eltávolítása a funkció megőrzésére és a lehető legjobb kozmetikai eredményre törekedve (15).

	Alacsony kockázat	Magas kockázat
BASALIOMA		
lokalizáció/méret	arc, homlok, skalp, nyak, pretibialis <10 mm törzs, végtagok <20mm	arc, homlok, skalp, nyak, pretibialis >10 mm törzs, végtagok ≥20mm arcközép, szemhéjak, periorbitalis régió, orr, ajkak, periauricularis régió, halánték, fül, genitáliák, kéz, láb
tumor határai	jól meghatározott	rosszul meghatározott
primer/recidiva	primer	recidiva
immunszuppresszió	-	+
korábban besugárzott terület	-	+
szöveti altípus, perineurális terjedés	nodularis, superficialis -	agresszív növekedés +
SPINALIOMA		
lokalizáció/méret	arc, homlok, skalp, nyak, pretibialis <10 mm törzs, végtagok <20mm	arc, homlok, skalp, nyak, pretibialis >10 mm törzs, végtagok ≥20mm arcközép, szemhéjak, periorbitalis régió, orr, ajkak, periauricularis régió, halánték, fül, genitáliák, kéz, láb
tumor határai	jól meghatározott	rosszul meghatározott
primer/recidiva	primer	recidiva
immunszuppresszió	-	+
korábban besugárzott terület vagy krónikus gyulladás	-	+
gyorsan növekvő tumor	-	+
neurológiai tünetek	-	+
szöveti differenciáltság	jól vagy közepesen	rosszul
adenoid, adenosquamous, desmoplasticus, metaplasticus	- -	+ +
mélység, vastagság / Clark szint	<2 mm / I, II, III	≥2 mm / IV, V
perineurális, vagy érinvázió	-	+

1. táblázat

Kockázati besorolás basaliomák és spinaliomák esetén az NCCN 2018-as irányelvei alapján

A sebészi kimetszés lehetővé teszi az oldalsó és az alapi reszekciós szélek épségben történő eltávolításának megítélését, amely magas kockázatú tumorok esetén különösen fontos. A destruktív módszerekkel történő tumor eltávolítások nem teszik lehetővé a széli részek szövettani vizsgálatát, vagyis ezekkel a módszerekkel nem tudjuk kontrollálni a tumormentességet.

A sebészi ellátás jelentheti a tumor *in toto* eltávolítását hagyományos sebészi excisióval és posztoperatív szövettani vizsgálattal, vagy a tumor kimetszését egyidejű szövettani verifikáció mellett, melyre vonatkozóan többféle eljárás került kidolgozásra.

A kezelési lehetőségek megválasztásánál a beteggel közösen megvitatva figyelembe kell venni a kockázatokat, az előnyöket, a funkcionális és esztétikai eredményeket is, a várható eredményekkel összevetve.

Hagyományos sebészi kimetszés - posztoperatív tumor kontroll

Hagyományos sebészi kimetszésnél a szövettani tumor kontroll a sebzés után történik.

Az excisiót követően a standard szövettani vizsgálat során az eltávolított anyagból vertikális (kenyérseleltetés szerű) kivágással készülnek metszetek, majd ezekből történik a reszekciós szélek vizsgálata, ami a széli részek 0,2-2%-ának feldolgozását jelenti. A továbbfejlesztett technikák alkalmazásával a jelölések segítségével a teljes perifériás (oldali) és a mély reszekciós szélek vizsgálatával 100%-ban kapunk információt a széli részek épségére vonatkozóan.

Sebészi eltávolítás intraoperatív tumor kontroll alkalmazásával

Ennél a sebészi technikánál az oldalsó és a mély reszekciós szélek szövettani vizsgálata a sebzés megelőzően történik, így lehetőség van a tumor pontos identifikálásra, és eltávolítására a környező szövetek minimális veszteségével. Eltérően az USA-val és Ausztráliával, Európában, így hazánkban sem terjedt el az intraoperatív tumor kontrollt követő sebzés. Míg az USA-ban ez a sebészi beavatkozás költséghatékonyan bizonyult, az európai rendszerekben az eljárás drágának számít, valószínűleg a szervezeti, finanszírozási különbségek miatt (16). A technika klasszikus, *in vivo* fi-

xáláson alapuló változatát 1941-ben *Friedrich Mohs* írta le, amely eredeti formájában már nem használatos. Jelenleg az eljárást inkább betűszó jellege alapján használjuk: M – mikroszkóposan O – orientált H – hisztopatológiával járó S – sebészi technika (továbbiakban: MOHS).

A módszer lényege, hogy mivel a szokványos „kenyér-szeletelés” alapú szövettani vizsgálati technika (1.a ábra) a bizonytalan határú tumor széli és alapi kiterjedését csak korlátozottan képes megítélni, ez csak a topográfia pontos térképezése alapján elvégzett mikroszkópos vizsgálat után állapítható meg. Amennyiben a kimetszés síkjában tumor szövet maradványai vannak, akkor utánmetszések történnek a teljes eltávolítás eléréséig. A sebzés így csak a tumormentes kimetszési határok elérését követően történik meg.

A kivett anyag térbeli leképezése, a határfületek mind teljesebb analízise több módon érhető el. A leginkább elterjedt, nemzetközileg legelfogadottabb módszer a Mohs'féle technika. Alkalmazásakor a tumorosan beszűrt területet egymás után következő, összefüggő rétegekben távolítjuk el. A kiterített, fagyasztott vagy fixált anyagot negyedelve, térképes jelölés és festés után, a kimetszés síkjában, annak teljes te-

ületén szövettanilag vizsgáljuk (1.b ábra). Az érintett területen (csak az adott kvadránsban) az eltávolítást addig ismételjük, amíg tumormentes síkot kapunk. Másik, főleg német nyelvterületen elterjedt eljárás a *Breuninger* és munkacsoportja nevéhez köthető, nem hivatalos nevén „Tübingeni Torta” metódus (17), mely a kimetszett anyag alapját és peremét dolgozza fel (1.c ábra). További variációs lehetőség a „muffin” vagy „mignon” néven is emlegetett eljárás, amely a sütőformát bélelő papír eltávolításához hasonló módszert ajánl a hézagmentes szövettani kiértékelés (3D Histology) elősegítésére (1.d ábra) (18).

Jelenleg főként Észak-Amerikában az eredeti módszer továbbfejlesztett változatát, az ún. friss szövettechnikát (fresh tissue technique) alkalmazzák. A fresh tissue technique esetén a tumor eltávolítása helyi érzéstelenítésben történik, az eltávolított szövet pontos orientációja utánkövethető módon történő dokumentálásával. Az eltávolított tumorból gyakorlatilag a betegség mellett készülnek a fagyasztott metszetek melyek hematoxilin-eozin festés után rögtön vizsgálhatóak. Az USA-ban a NMBT 30%-át kezelik MOHS technikával, a legfejlettebb európai országokban is csak a magas recidíva kockázatú eseteket operálják így. Magyarországon kevés centrum használja a technikát, és csak ritkán végeznek ilyen műtétet (17-19).

2012-ben az American Academy of Dermatology, az American College of Mohs Surgery, az American Society for Dermatologic Surgery, és az American Society for Mohs Surgery közösen publikálta a MOHS megfelelő elvégzéséhez szükséges kritériumokat, amelyben szerepelnek a technika speciális indikációi is (20).

Míg az Egyesült Államokban a MOHS főleg frissen fagyasztott technikát jelent, Európában a technika további, részben fentebb leírt variációit és ezek szövettani fixáláson alapuló változatát is alkalmazzák.

Slow Mohs vagy multistage technika

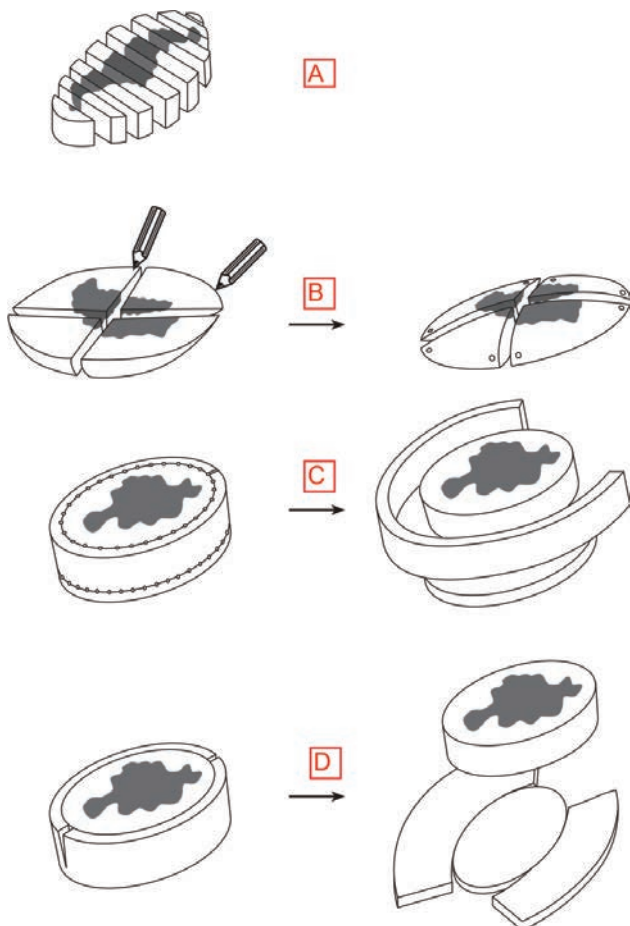
Míg a MOHS-t fagyasztásos szakaszokkal végzik, ugyanazzal a technikával 100%-os széli kontrollt lehet elérni formalinos fixációval és paraffinos beágyazással. Ez az eljárás lassúbb, 24-48 órát vesz igénybe, és Slow Mohs vagy multistage technikának nevezik. Ennek a módszernek nagy előnyeként ismerik el széles körben, hogy az így készült metszetek szövettanilag felülmúlják a fagyasztott metszeteket, és ezért könnyebb a kiértékelésük (21, 22).

Magyarországon általában ezt az eljárást alkalmazzuk a 100%-os tumor kontroll elérésére. Az eltávolított tumor defektusát ennél az eljárásnál csak az igazolt daganatmentesség után, halasztott fedéssel zárjuk. Ez a technika megbízható sebészi ellátást biztosít szövetkímélő módon, elfogadható gyorsasággal és kiemelkedő költséghatékonysággal (19).

A sebészeti kezelés vitatott kérdései

Sebészeti vagy nem sebészeti kezelés?

A nem superficialis NMBT kezelésére számos alternatív második- és harmadik vonalbeli terápiás modalitás jön szóba, melynek teljes áttekintése jelen összefoglalónknak nem



1. ábra

Hagyományos és orientált szövettani vizsgálat

A: Hagományos szövettani technika

B: Mohs'féle technika

C: „Tübingeni Torta” metódus

D: „mignon” eljárás

célja. A teljesség igénye nélkül a fontosabb alternatív kezeléseket az alábbiakban említjük. A nem sebészi módszerek alkalmazása csak a sebészi megoldás kivitelezhetetlensége esetén, második vonalbeli kezelésként javasolt. Jóllehet a basalioma és a spinalioma egyaránt sugár érzékeny tumorok, fenti megállapítás a radioterápiára is vonatkozik. Posztoperatív tumor dózisz besugarzás a nem *in toto* reszekciókat követően javasolt akkor, ha további sebészi megoldás nem kivitelezhető. A lokálisan adott 5-fluorouracil jelentős mellékhatás profilja és magas recidiva rátája miatt korlátozottan használható, a biológiai válaszmódosító szerek (interferonok) nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket, az imiquimod éppúgy, mint a PDT csak a felszínes basalioma egyes formáiban hatékony. Egy új, hatékony módszer az elektrokemoterápia, mely az előrehaladott melanomához hasonlóan az előrehaladott basalioma és spinalioma esetében is képes a citosztikumok tumorba juttatásának határfokát megsokszorozni. A hedgehog gátló vismodegib a más módon nem kezelhető, lokálisan előrehaladott, irrezekábilis és metastatikus basalioma célzott biológiai terápiájának ígéretes eszköze, jelenleg folyik a klinikai tapasztalatok gyűjtése és értékelése.

Egy közelmúltban megjelent meta-analysis eredményei szerint a daganat teljes eltávolítása, és a recidiva arányok tekintetében sebészi kimetszéssel sokkal jobb eredményeket lehet elérni, mint a nem sebészeti eljárásokkal (cryoterápia, fotodinamikus terápia, rtg kezelés, 5-fluorouracil, és imiquimod terápia (23).

Superficialis basaliomák és spinaliomák esetében végzett Mohs surgery és a nem sebészeti kezelések (imiquimod, FU, ingenol mebutate, cryosurgery) eredményeit összehasonlítva azt találták, hogy bár mindkét terápiás csoportban magas volt az 5 éves recidiva mentesség, minimális előnnyel a mikroszkóposan kontrollált sebészi eltávolítás javára, több beteg inkább választaná újra a sebészeti kezelést, tekintettel a nem sebészi kezelések hosszadalmas, és fájdalmas voltára (24).

Hagyományos sebészeti kimetszés vagy Mohs surgery?

Bath-Hextall és munkatársai szisztematikus áttekintő közleményükben basaliomák hagyományos sebészi kimetszését Mohs surgeryvel összehasonlítva nem találtak különbséget a 30 hónapos recidiva arányban (25).

Egy korábbi tanulmány recidiv basaliomáknál (26) sem számolt be különbségről a további recidivák kockázatának tekintetében a sebészi kimetszést a Mohs surgeryvel összehasonlítva.

Hasonló eredményeket igazoltak egy 2013-ban megjelent meta-analysis eredményei spinaliomák esetében is, kijelentve, hogy nincs különbség recidiva kockázat tekintetében a sebészi kimetszés és a Mohs surgery között (15).

A daganat anatómiai lokalizációja különleges kihívások elé állíthatja a sebészt. A fej-nyak tájon elhelyezkedő bőrdaganatok esetében nehéz döntés előtt állunk, hogy meghatározzuk, mekkora szövet kimetszésére van szükség a daganat teljes eltávolításához úgy, hogy a legjobb funkcionális és kozmetikai eredményt érjük el. A kozmetikailag és funkcionálisan érzékeny területeken ezért mindig is törekedtek

a szövetkíméletre, amelyet például intraoperatív fagyasztott metszetek elvégzésével kívántak elérni.

Moncrief és munkatársai bizonyították, hogy az elterjedten alkalmazott intraoperatív fagyasztott metszetek elfogadhatatlanul magas számban mutatnak fals negatív eredményt a fej-nyak tájról eltávolított basaliomák (28,7%) és spinaliomák (27,5%) esetén (27). Ez az intraoperatív fagyasztott metszetek elhagyásához és az intraoperatív Mohs surgery tárogatásához vezetett.

Újdonság az intraoperatív tumor kontroll elvégzésében a *Walker* és munkatársai (28) által leírt gyors vizualizációs módszer, melynek segítségével percek alatt különbség tehető a normál és a daganatos szövet között. Ennek az ígéretes, gyors, és egyszerűen elvégezhető módszernek a bevezetéséhez további vizsgálatok szükségesek, amelyek igazolják a recidiva arány javulását, következésképpen a reexcíciók számának csökkenését és így a költséghatékonyabb gyógyítást.

Az 5 éves gyógyulási ráta primer spinaliomák hagyományos sebészi kimetszése esetén 92%, míg a recidiv spinaliomák esetében ez 77% (29). Ezért a betegek szoros obszervációja javasolt, és a recidiv, illetve egyéb kezelésre nem reagáló daganatok esetén Mohs surgery elvégzése javasolt. A Mohs surgery biztosítja a legmagasabb gyógyulási rátát spinaliomák esetén, amely >97%-ot jelent primer tumorok ily módon történő eltávolítása esetén (30) maximális szövetkímélet mellett.

Mekkora legyen a biztonsági zóna?

Mivel a sebészi kimetszés a legelterjedtebben alkalmazott eljárás a NMBT kezelésében, alapvető fontosságú a megfelelő reszekciós szélek pontos meghatározása. Ennek a kérdésnek a tisztázására Shel és munkatársai biztonsági zónák definiálására tettek javaslatot egy Mohs surgeryvel végzett retrospektív vizsgálat eredményei alapján (31). Arra a következtetésre jutottak, hogy az arcon elhelyezkedő elváltozásokat legjobban Mohs surgeryvel lehet kezelni, de azokban az esetekben, amikor csak a basalioma hagyományos sebészi kimetszésére van lehetőség, minimálisan 5 mm ép széllel kell azt elvégezni az alacsony, és 10 mm ép széllel a magas kockázatú tumorok esetén ahhoz, hogy 95%-ban érjünk el teljes, éppben történő eltávolítást.

Korlátozottak a bizonyítékok a megfelelő sebészi szél meghatározására a spinaliomák kimetszésénél is. A minimális sebészi szél meghatározására egy prospektív vizsgálatban (29) Mohs surgeryt alkalmaztak 141 spinalioma kimetszésekor. A kezdeti sebészi szél 2 mm volt, amit 2 mm-enként emeltek, hogy összehasonlítsák a 2, 4 és 6 mm-es sebészi szélllel kimetszett tumorok épségben történő eltávolítását. 2 mm-es sebészi szélllel történt kimetszés esetén 78%, 4 mm-es sebészi szél esetén 95%, míg 6mm-es biztonsági zóna estén 99% volt az éppben történt, teljes tumor eltávolítása. Magas kockázatú tumoroknál a 2 mm-es sebészi szélllel történő kimetszés éppben történő eltávolításának eredményei igen rossznak bizonyultak; a daganat 2 mm átmérőjénél az éppben való eltávolítás 55%, rosszul differenciált tumoroknál 20%, a fülön, ajkakon, skalpon, szemhéjakon vagy az orron lévő daganatoknál pedig 53% volt.

A 4 mm-es sebészi szél 98%-os épben történő eltávolítást eredményezett azoknál a primer spinaliomáknál, ahol subcutan invázió nem volt, de csak 90%-ban bizonyult épben az eltávolítás, ha subcutan invázió is jelen volt. Ez a vizsgálat viszonylag kevés számú, magas kockázatú tumorra korlátozódott, és után követésről nem számoltak be (29).

Az optimális alapi (mély) sebészi szélre vonatkozóan sincs evidencia, amely alapján ajánlást lehetne kialakítani. A tumor eltávolításakor az alapi biztonsági zóna az anatómiai lokalizációtól függ. A vékony dermissel és minimális subcutissal rendelkező helyeken, például a fülön, az alatta fekvő porc kimetszésére is szükség van a tumor alapon történő teljes eltávolítása érdekében. Ehhez hasonlóan a skalpon található spinaliomák kimetszésekor is rutinszerűen a galeán keresztül a periosteumig javasolt a tumort kimetszeni, hogy az alapon is az épben történjen az eltávolítás azoknál a daganatoknál, ahol klinikailag a csont és a periosteum nem érintett (32).

Egy retrospektív megfigyeléses vizsgálat eredményei azt sugallják, hogy a szűkebb alapi szélek a recidivák kialakulásának nagyobb kockázatával társulnak, bár itt a recidivák kialakulásának egyéb (a betegből vagy a tumor sajátjaiból adódó) lehetséges okait nem vették figyelembe (32).

Amennyiben a periosteum vagy a csont klinikailag érintett, vagy a periosteumot és a külső kortikálist is érintő kimetszés javasolható adjuváns irradiációval kombinálva, vagy a beteg kapjon csak sugárterápiát. A sebészi megoldás választásakor preoperatív képalkotó vizsgálat elvégzése javasolt.

Az NCCN irányelve jelenleg alacsony kockázatú basaliomák és spinaliomák esetén első vonalbeli kezelésként hagyományos sebészi kimetszést javasol 4 mm-es illetve 4-6 mm-es biztonsági zónával (13). Magas kockázatú basaliomák és spinaliomák esetén Mohs surgeryt vagy hagyományos sebészi kimetszést javasolnak szélesebb biztonsági zónával, de a szélesebb biztonsági zónát nem határozzák meg. Az irányelv fejlesztői ezt azzal magyarázzák, hogy a magas kockázatú tumorokhoz olyan sok különféle daganat tartozik, ami nem teszi lehetővé biztonsági zóna általános meghatározását (13).

Hogyan történjen a reexcíció inkomplett tumor eltávolítás esetén?

Hagyományos szövettani vizsgálatlal a kimetszett tumor épben történő eltávolításának megítélése korlátozott; a látható ép szegély a szövettani metszet (kivágás) helyének megfelelően változik, és ezzel felveti a kimetszés (mintavétel (33)) hibájának lehetőségét. A legnagyobb kétségek a reexcícióval kapcsolatban akkor merülnek fel, ha a szövettani vizsgálat közeli ép széleket ír le. A „megközelíti” definíciója vitatható.

Mivel jelenleg nincs elég evidencia, nem találunk ajánlásokat arra vonatkozólag sem, hogy a tumor inkomplett eltávolítása esetén mekkora ép széllal történjen a reexcíció, és hogy a reexcíció Mohs surgeryvel vagy szövettani kontrollal végzett sebészi kimetszéssel történjen-e. Ezért azokban az esetekben, amikor a tumor széle elérte a reszekciós vonalat, dermatoonkológussal javasolt konzultálni a további kezelés meghatározására (34).

Az NCCN szerint szövettanilag igazolt pozitív reszekciós szélek esetén Mohs surgery vagy szövettani kontrollal végzett sebészi eltávolítás, illetve a törzsön és a végtagokon hagyományos sebészi reexcíció javasolt (13).

Végezzünk-e őrszem nyirokcsomó biopsziát és regionális lymphadenectomiát?

Őrszem (sentinel) nyirokcsomó biopszia (SLNB) általában nem merül fel basaliomák kezelése során, tekintettel a tumor természetére (6), spinaliomák esetében azonban a sentinel nyirokcsomó biopsziának jelentős szerepe lehet a kezelés során. Egy 364 spinaliomában szenvedő beteg bevonásával végzett vizsgálatban az esetek 13,4%-ban találtak pozitív sentinel nyirokcsomót (35), mely hasonló a melanomában talált eredményekhez. Egy 692 spinaliomás beteget feldolgozó szisztematikus áttekintő közlemény 24%-ban számol be sentinel pozitivitásról anogenitális, 21%-ban nem anogenitális lokalizációjú spinaliomákban (36). Kezdeti vulva lapámrák esetén sokáig a radikális sebészeti eltávolítás volt a standard ellátás, míg 1999-ben egy *Cochrane* review bebizonyította, hogy kezdeti spinaliomák esetében a helyi kimetszés biztonságos alternatívája a radikális vulvektómiának, és a recidivák csökkenthetőek voltak femorális nyirokcsomó eltávolítással (37).

A pozitív SLNB és a spinaliomák rossz prognózisa közötti összefüggést már több vizsgálat is bizonyította. Amennyiben nincs nyirokcsomó érintettség, 96%-os az 5 éves túlélés (36, 38-41). Az 5 éves túlélés azonban 72%-ra csökken azoknál a sentinel nyirokcsomó pozitív betegeknél, akik megfelelő további kezelést kapnak, és 25-35%-ra kezelés nélkül (36, 38-41).

Egy napjainkban megjelent közlemény arról számol be, hogy azoknál a betegeknél, akiknél sentinel nyirokcsomó biopsziával nem volt kimutatható mikrometastasis, nem képeztek sem helyi, sem távoli áttéteket a 27,5 hónapos utánkövetési idő alatt (42).

Míg úgy tűnik, abban a tekintetben egyetértés van, hogy a pozitív sentinel nyirokcsomó rossz prognózissal társul, sokan még mindig megkérdőjelezzik a SLNB hasznát (43, 44), ami főként az ellentmondó bizonyítékoknak köszönhető.

Maryuma és munkatársai vizsgálata alapján például annak ellenére, hogy 18,4%-ban találtak mikrometastasis a sentinel nyirokcsomó biopszián átesett betegeknél, nem találtak különbséget a metastasis mentes és betegségspecifikus túlélésben a sentinel nyirokcsomó biopszián át nem esett betegekkkel (44) összevetve.

Silberstein és munkatársai 725, T1 és T2 stádiumú fej-nyak táji spinalioma nyirokcsomó metastasisait vizsgálták, és a stádiumokat illetően 1,099%-ban és 5,46%-ban találtak pozitív sentinel nyirokcsomót. A kapott eredmények alapján klinikailag N0 stádiumú betegeknél ebben a lokalizációban nem javasolják a SLNB elvégzését (45). Miközben nincs ajánlás a jelenlegi NCCN irányelvben SLNB végzésére, néhány szerző mégis javasolja a betegek prognózisának lehetséges javítása miatt (13, 42).

Tapintható regionális nyirokcsomó vagy képalkotó vizsgálatlal detektált abnormális nyirokcsomó esetén finomtű biopszia vagy core biopszia elvégzése indokolt (13). Pozitív esetben a standard kezelés a primer tumor eltávolítása és regi-

onális lymphadenectomia, melyet kemo-radioterápia követ. A profilaktikus célú regionális lymphadenectomia klinikailag NO stádiumban vitatott (13, 41).

Összefoglalva tehát a SLNB szerepe a magas rizikójú spinaliomák esetében továbbra is vitatott, és nincsenek széles körben elfogadott kritériumok az elvégzésére. A legmegfelelőbb, ha esetenként döntünk az elvégzéséről, vagy a SIGN ajánlása alapján klinikai vizsgálat keretein belül (34) végezzük.

Basaliomák sebészeti kezelése

A javasolt sebészi kezelések során „Mohs surgery” (MOHS) alatt a hazánkban használatos Slow Mohs vagy multistage technika is értendő.

Alacsony kockázatú tumor, kozmetikailag nem érzékeny területen

A hagyományos sebészi kezelés az első vonalbeli terápia.

Az ajánlott sebészi szél az elváltozás méretétől és típusától függ.

Az NCCN az alacsony kockázatú laesiok eltávolítását 4 mm-es sebészi széllal javasolja, mely 95%-ban eredményezi a tumor teljes eltávolítását (13). Ez a legeredményesebb kezelési mód, a legmagasabb gyógyulási aránnyal. Szövődményként vérzés, sebszétválás, kóros hegesezés, és infekciók alakulhatnak ki. Ezek a szövődmények azonban csekélyek, és jól kezelhetők (46).

Azoknál a superficialis basaliomás betegeknél, akik a sebészi kezelést visszautasítják, cryosurgery és egyéb felületi, nem sebészi terápia jön szóba (47).

Alacsony kockázatú tumor, kozmetikailag érzékeny területen

Első vonalbeli kezelésként MOHS a választandó kezelés, mert ez a sebészi technika a szövettani előnyével jár. Szövődményei hasonlóak a fentebb említett hagyományos sebészi kezelés szövődményeihez (46).

Azokban az esetekben, amikor a daganat eltávolítása után a sebzés priméren feszülés mentes varratsorral - nem kivitelezhető, a defektus fedését (bőráttűtetés, lebenyelforgatás) minden esetben csak az igazoltan teljes tumor eltávolítás után javasolt elvégezni.

Magas kockázatú tumor

Első vonalbeli kezelésként MOHS a választandó kezelés (48, 49).

Az NCCN irányelve magas kockázatú tumoroknál a MOHS-on kívül szélesebb biztonsági zónával végzett hagyományos sebészi kimetszést is ajánl posztoperatív szövettani vizsgálattal, azonban a biztonsági zónát nem határozza meg, tekintettel arra, hogy a magas kockázatú tumorokhoz olyan sok különféle daganat tartozik, a biztonsági zóna általános meghatározása nem lehetséges (13). Fej-nyak tájon a 95%-ban teljes, éppen történő eltávolítás eléréséhez (31)10 mm-es biztonsági zóna javasolt (2. táblázat).

Reexcisio

Az első beavatkozás utáni pozitív reszekciós szél (nem ében történt kimetszés) reexcisójának első vonalbeli kezeléseként MOHS az ajánlott kezelés.

Komplikált basalioma recidivák, és /vagy sebészileg nem eltávolítható laesiok esetén a következő választandó kezelés az irradiáció, míg ennek kontraindikációja, valamint a rendkívül ritka, metasztatikus esetekben vismodegib terápia (47).

Spinaliomák sebészeti kezelése

A spinaliomák különböző típusainak felismerése elengedhetetlen, mert a kezelés és gondozás típusonként változik (50).

A különböző spinalioma típusok a következők: In situ (Bowen's disease), invazív és metasztatikus (vagy agresszív) spinalioma.

Alacsony kockázatú, lokális spinaliomák

Destruktív terápiai és topikális terápiai is alkalmazhatóak egészen addig, amíg a subcután zsír nem érintett, mert ekkor excisio elvégzése javasolt (13). Sebészi kezelés javasolt azoknál a daganatoknál, melyek a nem sebészi terápiaakra nem reagálnak, vagy recidiválnak. A kimetszés elvégzése hagyományos sebészi módszerrel, 4-6 mm-es biztonsági zónával ajánlott, melyet vagy per secundam gyógyulás, vagy lineáris varrat, vagy bőráttűtetés, lebenyplasztika követ. 60 éves kor felett alkalmazható irradiáció azoknál a betegeknél, akik sebészeti beavatkozásra nem alkalmasak (13).

A betegek szoros obszervációja javasolt, és a recidiv vagy egyéb kezelésre nem reagáló daganatok esetén MOHS elvégzése ajánlott (2. táblázat).

In situ spinalioma (Bowen's disease)

Az első vonalbeli kezelést destruktív terápiai és topikális terápiai jelentik (50), mely az NCCN panel szerint az ana-

DAGANAT TÍPUS	KOCKÁZAT	JAVASOLT SEBÉSZI SZÉL *
BASALIOMA	alacsony	4mm
	magas	(Slow)Mohs surgery**
SPINALIOMA	alacsony	4-6mm
	magas***	(Slow)Mohs surgery**

*Hagyományos sebészi kimetszés során minden esetben posztoperatív szövettani kontrollal.

**Intraoperatív vagy sebzés előtti tumor kontrollal végzett (Slow)Mohs surgery, ha ez nem kivitelezhető, szélesebb kimetszés (10 mm) posztoperatív szövettani kontrollal elvégezhető.

***Műtét előtt a nyirokrégiók vizsgálata javasolt (fizikális és/vagy képalkotó).

2. táblázat

Biztonsági zónák basalioma és spinalioma eltávolítása esetén

tómiailag érzékeny területeken hatásosak lehetnek, és amennyiben recidivák alakulnak ki, azok gyakran kicsik és jól kezelhetők (13).

Magas kockázatú lokális spinaliomák

Első vonalbeli kezelésként MOHS a választandó kezelés (48). Alternatív lehetőségként hagyományos sebészi kimetszés javasolt szélesebb biztonsági zónával és posztoperatív szövettani vizsgálattal (13). A szélesebb biztonsági zóna nem meghatározott, az NCCN panel szerint azért, mert a magas kockázatú tumorok olyan sokfélék, hogy a biztonsági zóna általános meghatározása nem lehetséges (13). Fej-nyak tájon a 95%-ban teljes, éppen történő eltávolítás eléréséhez (31) 10 mm-es biztonsági zóna javasolt.

Irradiáció javasolt azoknál a betegeknél, akik sebészeti beavatkozásra nem alkalmasak (13).

Agresszív szövettani formák esetén, perineurális invázió jelenlétében, és 2 cm-nél nagyobb átmérő illetve 4 mm-nél nagyobb mélység esetén adjuváns irradiáció indikálható, ezért ezeket a betegeket dermatoonkológiai onkoteamre javasolt irányítani (51, 52).

Magas kockázatú spinaliomáknál esetenként megfontolandó SLNB elvégzése (13), bár a túlélés javításában SLNB indikációja továbbra is vitatott.

Metasztatikus spinaliomák

Magas kockázatú spinaliomák esetén vagy regionális nyirokcsomó metastasisok meglétekor a beteg onkodermatológiai centrumba irányítása javasolt. A kezelés ilyen esetekben magába foglalja a tumor és az érintett nyirokcsomók sebészeti eltávolítását, irradiációt és gyakran kemoterápiát is (53, 54).

Hagyományos sebészi kimetszés elvégzése javasolt, ha az elváltozás kozmetikailag nem érzékeny területen helyezkedik el, és átmérője <2 cm, 4–6 mm-es biztonsági zónával.

MOHS végzése javasolt, vagy kimetszés legalább 6 mm-es biztonsági zónával, ha a tumor kozmetikailag érzékeny területen, például az arcon helyezkedik el, illetve ha az átmérője >2 cm-nél. Plasztikai sebészeti rekonstrukció szükséges lehet.

Az érintett nyirokregiók irradiációja rutinszerűen elvégzendő a sebészi kezelés mellett a jobb eredmény érdekében (53).

Genodermatosisek/ Genetikai hajlam NMBT rákok esetén

A NMBT-ban szenvedő betegek gyakran számolnak be családi halmozódásról, azonban gyakran ez nem jelent valódi genetikai eltérést, csupán a hasonló bőrtípus következményének tekinthető (55).

Egyes jól meghatározott szindrómák esetében azonban megalapozott genetikai összefüggés van a NMBT rákokkal. Ilyenek a *Gorlin-Goltz-szindróma* (basalsejtes naevus szindróma, vagy naevoid basalsejtes carcinoma szindróma) a *Xeroderma pigmentosum*, az *epidermodysplasia verruciformis*, valamint az egyéb ritka basaliomák kialakulásával járó komplex fejlődési rendellenességek, mint a *Rombo szindróma*, a *Bazex-Dupre-Christol*, a *Brooke-Spiegler*, valamint a *Schopf-Schultz-Passarge szindróma*. A felsorolt szindrómák mindegyikében emelkedett a basaliomák és spinaliomák ki-

alakulásának kockázata, és a már korai életkorban megjelenő, később gyakran multiplex basaliomák és spinaliomák jellemzik. A szindrómákban megjelenő non melanoma bőrrákok kezelése ugyanaz, mint az egyedül álló basaliomáké azal a különbséggel, hogy a nagy szám miatt javasolt a gyakori kontrollvizsgálat. Egyes szerzők a genetikai szindrómákkal összefüggő basaliomákat és spinaliomákat a magas kockázatú elváltozásokhoz sorolják (55, 56). A ritka, NMBT gyakori megjelenéséhez vezető genodermatosisek kezelése rendkívül nehéz lehet. A vezető szerep mégis a sebészeti megoldásoké, mert a sugárterápia ezekben az esetekben kontraindikált, ugyanis hajlamosítja a betegeket új tumorok gyors kialakulására az irradiált területen (13).

Elektrokemoterápia

Az elektrokemoterápia során nagy energiájú elektromos impulzusok hatására a sejtek membránja átteresztővé válik olyan anyagok, így kemoterapeutikumok számára, amelyek egyébként nem, vagy csak kismértékben kerülnének a sejt belsejébe, ezáltal megnövelve azok citotoxikus hatását. A leggyakrabban alkalmazott szer a bleomycin, mely a mitotikusan aktív sejteket károsítja. A célsejtekben kialakult magas intracelluláris koncentráció következtében a kezelés során olyan kis mennyiségű kemoterápiás szerrel érhető el a tumor eradikálása, amely kevés mellékhatással jár. Ugyancsak ennek köszönhető, hogy rendkívül szövetkímélő módszerről van szó, hiszen az egészséges szöveteket nem károsítja, ugyanakkor magas tumorválasz érhető el. További előnye, hogy ismételhető, és korábban operált vagy sugárkezelt területen is hatásos (57).

Azoknál a NMBT rákban szenvedő betegeknél, akik a hagyományos módszerekkel nem kezelhetők kísérő betegségeik, a beteg preferenciája vagy a várható kozmetikai és funkcionális károsodás miatt, a nagy irányelvek ajánlásai (58–60) alapján elektrokemoterápia végzése javasolt. Ezzel az új, szolid tumorok kezelésére alkalmas módszerrel a NMBT daganatok hatásosan kezelhetők. *Mali és munkatársai* által (61) publikált meta-analysis szerint spinaliomák esetén az objektív tumorválasz 69,7%, míg a teljes tumor remisszió 49,5%. Basaliomák esetén ez az eljárás kiemelkedően hatásosnak bizonyult, hiszen az objektív tumorválasz 100%, míg a teljes remisszió 88,6%.

Ez az eredmény különösen lényeges basaliomák esetében, mert ezek a daganatok túlnyomóan esztétikailag fontos, napnak kitett helyeken alakulnak ki (arc, orr, fül). Kiválóan alkalmazható a betegség kialakulásának nagyobb kockázata esetén, a multiplex non melanoma bőrrákokkal járó genodermatosisekben is *Gorlin-Goltz szindróma*, *Xeroderma pigmentosum* (62, 63), hogy a kiterjedt, torzító hegekkel járó sebészi kimetszéseket elkerüljük, vagy neo-adjuváns (64) terápiaként, hogy a szükséges sebészi kimetszések mértékét csökkentsük.

Összefoglalás

A nem sebészeti módszerek, kezelések előretörésének ellenére a sebészi kimetszés a NMBT kezelésének arany standardja. Ezzel a módszerrel lehet biztosítani a pontos szövettani diagnózist és a tumorkontrollt, valamint a recidivák számá-

nak csökkentését. A kimetszés során alacsony kockázatú basaliomák esetében 4 mm, alacsony kockázatú spinaliomák esetén 4–6 mm biztonsági zóna javasolt. Magas kockázatú basaliomák és lokális magas kockázatú spinaliomák esetén komplett tumorkontrollal végzett kimetszés (MOHS, multistage technika) a választandó megoldás. Amennyiben ez nem érhető el, a biztonsági zóna kiterjesztésével végzett excisio javasolt. Nincsenek egyértelmű ajánlások azonban a magas kockázatú tumorok eltávolításának biztonsági zónáira.

NMBT estében vitatott a SLNB és a profilaktikus célú regionális lymphadenectomia indikációja. Tapintható vagy képalakító vizsgálattal észlelt abnormalis nyirokcsomó esetén a biopsiával igazolt pozitivitás a regionális lymphadenectomia indikációja.

Plasztikai sebészeti rekonstrukcióra lehet szükség a kozmetikailag érzékeny területről történő tumorok eltávolítása után. Amikor a daganat eltávolítása után a sebzárás egyszerű varratsorral nem kivitelezhető, a defektus fedését (bőráltetés, lebenyelforgatás) minden esetben csak az igazoltan teljes tumor eltávolítás után javasolt elvégezni.

Azoknál a betegeknél, akik a hagyományos módszerekkel nem kezelhetők kísérőbetegségek, a kozmetikai és funkcionális károsodás, vagy a beteg preferenciája miatt, ígéretes kezelési lehetőségként az elektrokemoterápia végzése jön szóba.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését a GINOP-2.3.2-15-2016-00005 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

IRODALOM

1. *Trakatelli M., Morton C., Nagore E. és mtsai.*: Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol.* (2014) 24 (3), 312-329.
2. *Lomas A., Leonardi-Bee J., Bath-Hextall F.*: A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* (2012) 166 (5), 1069-1080.
3. *Rogers H. W., Weinstock M. A., Harris A. R. és mtsai.*: Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. *Arch Dermatol.* (2010) 146 (3), 283-287.
4. *Rundel R. D.*: Promotional effects of ultraviolet radiation on human basal and squamous cell carcinoma. *Photochem Photobiol.* (1983) 38 (5), 569-575.
5. *Apalla Z., Lallas A., Sotiriou E. és mtsai.*: Epidemiological trends in skin cancer. *Dermatol Pract Concept.* (2017) 7 (2), 1-6.
6. *Ionescu D. N., Arida M., Jukic D. M.*: Metastatic basal cell carcinoma: four case reports, review of literature, and immunohistochemical evaluation. *Arch Pathol Lab Med.* (2006) 130 (1), 45-51.
7. *Rowe D. E., Carroll R. J., Day C. L. 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.
8. *Barton V., Armeson K., Hampras S. és mtsai.*: Nonmelanoma skin cancer and risk of all-cause and cancer-related mortality: a systematic review. *Arch Dermatol Res.* (2017) 309 (4), 243-251.
9. *Chren M. M., Sahay A. P., Bertenthal D. S. és mtsai.*: Quality-of-life outcomes of treatments for cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol.* (2007) 127 (6), 1351-1357.
10. *Katalinic A., Kunze U., Schafer T.*: Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol.* (2003) 149 (6), 1200-1206.
11. *Clinical Practice Guide. Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) – a guide to clinical management in Australia.* 2008. Cancer Council Australia/Australian Cancer Network 2008. https://www.cancer.org.au/content/pdf/HealthProfessionals/ClinicalGuidelines/Basal_cell_carcinoma_Squamous_cell_carcinoma_Guide_Nov_2008-Final_with_Corrigendums.pdf
12. *Joseph M. G., Zulueta W. P., Kennedy P. J.*: Squamous cell carcinoma of the skin of the trunk and limbs: the incidence of metastases and their outcome. *Aust N Z J Surg.* (1992) 62 (9), 697-701.
13. *NCCN Guidelines with NCC Evidence Blocks.* 2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc_blocks.pdf
14. *Phelps R. G., Lebwohl M. G.*: Biopsy techniques: shave, punch, or excision? *JAMA Dermatol.* (2014) 150 (1), 12-13.
15. *Lansbury L., Bath-Hextall F., Perkins W. és mtsai.*: Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ.* (2013) 347f6153
16. *Dim-Jamora K. C., Perone J. B.*: Management of cutaneous tumors with Mohs micrographic surgery. *Semin Plast Surg.* (2008) 22 (4), 247-256.
17. *Breuninger H.*: Histologic control of excised tissue edges in the operative treatment of basal-cell carcinomas. *J Dermatol Surg Oncol.* (1984) 10 (9), 724-728.
18. *Mohrle M., Breuninger H.*: [The Muffin technique—an alternative to Mohs' micrographic surgery]. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2006) 4 (12), 1080-1084.
19. *Semmelweis Egyetem ÁOK, Bőr Nemikórtani És Bőronkológiai Klinika Munkacsoportja. A Bazálsejtes Karcinóma (Basalioma) Ellátása.* 2010. Bőrgyógyászati Útmutató. <https://docplayer.hu/5059920-A-bazal-sejtes-karcinoma-basalioma-ellatasa.html>
20. *Connolly S. M., Baker D. R., Coldiron B. M. és mtsai.*: AAD/ACMS/ASDSA/ASMS 2012 appropriate use criteria for Mohs micrographic surgery: a report of the American Academy of Dermatology, American College of Mohs Surgery, American Society for Dermatologic Surgery Association, and the American Society for Mohs Surgery. *Dermatol Surg.* (2012) 38 (10), 1582-1603.
21. *Ebete T. L., Lee E. H., Dusza S. W. és mtsai.*: Clinical value of paraffin sections in association with Mohs micrographic surgery for nonmelanoma skin cancers. *Dermatol Surg.* (2012) 38 (10), 1631-1638.
22. *Green J. S., Tournas J. A., Allen E. J. és mtsai.*: Mohs frozen tissue sections in comparison to similar paraffin-embedded tissue sections in identifying perineural tumor invasion in cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* (2012) 67 (1), 113-121.
23. *Ly R., Sun Q.*: A Network Meta-Analysis of Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC) Treatments: Efficacy and Safety Assessment. *J Cell Biochem.* (2017) 118 (11), 3686-3695.
24. *Guy G. P., Jr., Machlin S. R., Ekwueme D. U. és mtsai.*: Prevalence and costs of skin cancer treatment in the U.S., 2002-2006 and 2007-2011. *Am J Prev Med.* (2015) 48 (2), 183-187.
25. *Bath-Hextall F. J., Perkins W., Bong J. és mtsai.*: Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev.* (2007) (1), CD003412
26. *Smeets N. W., Krekels G. A., Ostertag J. U. és mtsai.*: Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. *Lancet.* (2004) 364 (9447), 1766-1772.
27. *Moncrieff M. D., Shah A. K., Igali L. és mtsai.*: False-negative rate of intraoperative frozen section margin analysis for complex head and neck nonmelanoma skin cancer excisions. *Clin Exp Dermatol.* (2015) 40 (8), 834-838.
28. *Walker E., Mann M., Honda K. és mtsai.*: Rapid visualization of nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* (2017) 76 (2), 209-216.

29. Brodland D. G., Zitelli J. A.: Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* (1992) 27 (2 Pt 1), 241-248.
30. Lambert D. R., Siegle R. J.: Skin cancer: a review with consideration of treatment options including Mohs micrographic surgery. *Ohio Med.* (1990) 86 (10), 745-747.
31. Schell A. E., Russell M. A., Park S. S.: Suggested excisional margins for cutaneous malignant lesions based on Mohs micrographic surgery. *JAMA Facial Plast Surg.* (2013) 15 (5), 337-343.
32. Jenkins G., Smith A. B., Kanatas A. N. és mtsai.: Anatomical restrictions in the surgical excision of scalp squamous cell carcinomas: does this affect local recurrence and regional nodal metastases? *Int J Oral Maxillofac Surg.* (2014) 43 (2), 142-146.
33. Rapini R. P.: Comparison of methods for checking surgical margins. *J Am Acad Dermatol.* (1990) 23 (2 Pt 1), 288-294.
34. Management of primary cutaneous squamous cell carcinoma. 2017. <https://www.sign.ac.uk/sign-140-management-of-primary-cutaneous-squamous-cell-carcinoma.html>
35. Navarrete-Dechent C., Veness M. J., Droppelmann N. és mtsai.: High-risk cutaneous squamous cell carcinoma and the emerging role of sentinel lymph node biopsy: A literature review. *J Am Acad Dermatol.* (2015) 73 (1), 127-137.
36. Ross A. S., Schmults C. D.: Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the English literature. *Dermatol Surg.* (2006) 32 (11), 1309-1321.
37. Ansink A., van der Valden J.: Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva. *Cochrane Database Syst Rev.* (2000) (2), CD002036
38. Kwon S., Dong Z. M., Wu P. C.: Sentinel lymph node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: clinical experience and review of literature. *World J Surg Oncol.* (2011) 980
39. Dona E., Veness M. J., Cakir B. és mtsai.: Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma to the parotid: the role of surgery and adjuvant radiotherapy to achieve best outcome. *ANZ J Surg.* (2003) 73 (9), 692-696.
40. Reschly M. J., Messina J. L., Zaulyanov L. L. és mtsai.: Utility of sentinel lymphadenectomy in the management of patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg.* (2003) 29 (2), 135-140.
41. Martinez J. C., Cook J. L.: High-risk cutaneous squamous cell carcinoma without palpable lymphadenopathy: is there a therapeutic role for elective neck dissection? *Dermatol Surg.* (2007) 33 (4), 410-420.
42. Ahadiat O., Higgins S., Sutton A. és mtsai.: SLNB in cutaneous SCC: A review of the current state of literature and the direction for the future. *J Surg Oncol.* (2017) 116 (3), 344-350.
43. Gore S. M., Shaw D., Martin R. C. és mtsai.: Prospective study of sentinel node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* (2016) 38 Suppl 1E884-E889
44. Maruyama H., Tanaka R., Fujisawa Y. és mtsai.: Availability of sentinel lymph node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dermatol.* (2017) 44 (4), 431-437.
45. Silberstein E., Sofrin E., Bogdanov-Berezovsky A. és mtsai.: Lymph Node Metastasis in Cutaneous Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Dermatol Surg.* (2015) 41 (10), 1126-1129.
46. Neville J. A., Welch E., Leffell D. J.: Management of nonmelanoma skin cancer in 2007. *Nat Clin Pract Oncol.* (2007) 4 (8), 462-469.
47. Basal cell carcinoma. 2018. *BMJ Best Practice.* <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/269>
48. Newlands C., Currie R., Memon A. és mtsai.: Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* (2016) 130 (S2), S125-S132
49. Garcia C., Poletti E., Crowson A. N.: Basosquamous carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* (2009) 60 (1), 137-143.
50. Squamous cell carcinoma of the skin. 2018. *BMJ Best Practice.* <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/270>
51. Jambusaria-Pahlajani A., Miller C. J., Quon H. és mtsai.: Surgical monotherapy versus surgery plus adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of outcomes. *Dermatol Surg.* (2009) 35 (4), 574-585.
52. Han A., Ratner D.: What is the role of adjuvant radiotherapy in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion? *Cancer.* (2007) 109 (6), 1053-1059.
53. Veness M. J.: Treatment recommendations in patients diagnosed with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Australas Radiol.* (2005) 49 (5), 365-376.
54. Martinez J. C., Otley C. C., Okumo S. H. és mtsai.: Chemotherapy in the management of advanced cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients: theoretical and practical considerations. *Dermatol Surg.* (2004) 30 (4 Pt 2), 679-686.
55. Kauvar A. N., Cronin T., Jr., Roenigk R. és mtsai.: Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment: basal cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods. *Dermatol Surg.* (2015) 41 (5), 550-571.
56. Kauvar A. N., Arpey C. J., Hruza G. és mtsai.: Cancer Treatment, Part II: Squamous Cell Carcinoma, Including a Cost Analysis of Treatment Methods. *Dermatol Surg.* (2015) 41 1214-1240.
57. Marty M., Sersa G., Garbay J. R. és mtsai.: Electrochemotherapy - An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. *EJC Supplements.* (2006) 4 (11), 3-13.
58. Electrochemotherapy for primary basal cell carcinoma and primary squamous cell carcinoma. 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg478/resources/electrochemotherapy-for-primary-basal-cell-carcinoma-and-primary-squamous-cell-carcinoma-1899869938127557>
59. Interventional procedures guidance. 2018. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-interventional-procedures-guidance>
60. Stratigos A., Garbe C., Lebbe C. és mtsai.: Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer.* (2015) 51 (14), 1989-2007.
61. Mali B., Jarm T., Snoj M. és mtsai.: Antitumor effectiveness of electrochemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* (2013) 39 (1), 4-16.
62. Kis E., Baltas E., Kinyo A. és mtsai.: Successful treatment of multiple basalomas with bleomycin-based electrochemotherapy: a case series of three patients with Gorlin-Goltz syndrome. *Acta Derm Venereol.* (2012) 92 (6), 648-651.
63. Baltas E., Kis E., Nagy N. és mtsai.: Electrochemotherapy for Non-melanoma Skin Cancer in a Child with Xeroderma Pigmentosum-C. *Acta Derm Venereol.* (2017) 97(8), 962-964
64. Mozzillo N., Caraco C., Mori S. és mtsai.: Use of neoadjuvant electrochemotherapy to treat a large metastatic lesion of the cheek in a patient with melanoma. *J Transl Med.* (2012) 10: 131

Érkezett: 2018. 09. 24.

Közlésre elfogadva: 2018. 09. 28.

Klasszikus és új modalitások a bőrrákok sugárkezelésében

Classic and new modalities in radiation therapy of skin cancers

HIDEGHÉTY KATALIN DR.¹, SZAKONYI JÓZSEF DR.²

Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika¹ Szeged, Semmelweis Egyetem Bőr-,
Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika² Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A leggyakoribb rosszindulatú daganat, a nem-melanoma típusú bőrrák kezelésében a tradicionálisan nagy hatékonyságú sugárkezelés átadta vezető helyét az egy ülésben elvégezhető sebészi és egyéb ablatív, lokális kezeléseknek (pl. elektrokemoterápia), illetve molekulárisan célzott, új szisztémás kezelésnek (bazálsejtes rák vismodegib terápia). Azonban továbbra is fontos szerepet tölt be magas műtéti- és kiújulási kockázat esetén. A pontosan tervezett, frakcionált, definitív besugárzással bazálsejtes és laphám tumorok 88-96%-ban tartós komplett remissziót, és jó kozmetikai eredményt sikerül elérni előrehaladott inoperábilis esetekben is. Az adjuváns sugárterápia célja a helyi-regionális kiújulás kockázat csökkentése. A nagy terjedési hajlamú Merkel sejtes karcinómában elengedhetetlen a posztoperatív loko-regionális besugárzás. Inkurábilis esetben az életminőség javítására, tünetcsökkentésre alkalmazható palliatív irradiáció. Felsőszínes tumorok ellátása hagyományos röntgen terápiával, brachyterápiával és elektron-nyalábbal is végezhető, míg a mélyebben infiltráló, nyirokrégió besugárzást igénylő malignómák esetén kizárólagosan a 3D tervezett korszerű technikák (konformális, intenzitás modulált, képvezérelt, adaptív) alkalmazandók.

Kulcsszavak:

nem-melanoma típusú bőrdaganat – sugárterápia – Röntgensugár – brachyterápia – elektron-nyaláb – CT-based 3D conformal radiotherapy

SUMMARY

The leading role of radiotherapy has changed in the management of the most frequent malignant tumor, the non-melanoma skin cancer, due to developments in surgical, and further ablative therapies (for example electro-chemotherapy) and molecular targeted systemic therapies (such as vismodegib for basal cell cancer). However radiation is an important and effective treatment modality for high risk skin tumors. The accurate fractionated definitive irradiation results in long term complete remission, and excellent cosmetic outcome in 88-96% of the cases, even for advanced, inoperable epidermal tumors. The aim of the adjuvant irradiation is the reduction of the loco-regional recurrence. Postoperative loco-regional irradiation is essential in Merkel's cell carcinoma with great propensity to recur and spread. In inoperable cases palliative irradiation could be performed for symptom relief and for improving the quality of life. The superficial tumors can be treated with traditional X-ray therapy, brachytherapy and electron beams, while for deeper infiltrating tumors, and if lymphnode region irradiation is indicated, 3D-planned advanced techniques (conformal, intensity-modulated, image-guided, adaptive) have to be applied.

Key words:

non-melanoma skin cancer – radiotherapy – X-ray – brachytherapy – electron beam – CT-based 3D conformal radiotherapy

A sugárterápia a rosszindulatú betegségek kombinált kezelésének egyik fontos alappillére. A rákbetegek majdnem 2/3-a, évente nagyjából 13 millió ember részesül a világon sugárterápiában, 75%-uk kuratív céllal (1, 2). A bőrgyógyászati alkalmazás a röntgensugár 1895-ös felfedezése után megkezdődött (epiláció, gyulladáscsökkentés), s már a kezdeti időktől sikeresen próbálkoztak felszínes bőrtumorok su-

gárkezelésével (3, 4). Sajnos a hatékony tumorpusztító hatás mellett az ép szövetekben súlyos akut gyulladások és késői irreverzibilis bőrkárosodások nem gyógyuló bőrfekélyek, illetve az irradiált területen 5-10 év múlva kialakuló malignus transzformációk hívták fel a figyelmet az empirikusan bevezetett ionizáló sugárzás veszélyeire (5, 6). A technikai fejlesztések nyomán a sugárkezelés egyre szelektívebbé vált,

Levelező szerző: Hideghéty Katalin dr.
e-mail: katalin.hideghety@gmail.com

a sugárbiológiai, molekuláris kutatások pedig megteremtették a terápiás index (tumorpusztítás/ép szöveti károsodás) javításának biológiai alapját is (4, 7).

A bőrgyógyászatban az utóbbi évtizedekben megfontoltabbá vált a sugárterápia alkalmazása, a műtéti technikák, az altatás fejlődése, új, hatékony terápiás modalitások megjelenése csökkentette a sugárkezelés gyakoriságát, de továbbra is lényeges szerepet játszik ez a hatékony lokális, eliminatív terápia a bőrdaganatok komplex kezelésben (8, 9).

A sugárterápia fizikai, biológiai folyamatai

A sugárterápia során irányítottan, egy adott térfogatban energia elnyelés ($J/kg=Gy$) megy végbe. Az ionizáló részecskék (foton, elektron, proton, neutron, nehéz ionok) az élő szervezet atomjait ionizálva nagy mennyiségű lokális szabadgyök képződést indukálnak, nagyrészt a víz ionizálásával (többnyire hidroxil $HO\bullet$), de ezek az egy vagy több párosítatlan vegyérték elektronnal rendelkező, igen reakcióképes molekulák megtalálhatók közvetlenül egyes makromolekulákban (lipidek, fehérjék, nukleinsavak) is. Majd láncreakciókat indítva széleskörű károsodás okozói lehetnek, így a DNS egy és kettős szál törésének indukciója, bázisok károsítása, fehérje-DNS és fehérje-fehérje keresztkötések létrehozása, továbbá mitotikus katasztrófa miatt a reprodukív integritás elvesztése révén sejt nekrozist, korai sejtöregedést és apoptózist hozhatnak létre. A sérülés típusa függ a sugárzás minőségétől (sűrűn ionizáló: high Linear Energy Transfer - LET, vagy kevésbé sűrű: low LET), a leadott dózistól, a szövet típusától, a sejtek intrinszik sugárérzékenységétől, kijavítódási hajlamától, oxigenizáltságától, sejtciklusbeli állapotától, valamint egyéb betegfüggő faktoroktól (társbetegségek, korábbi és párhuzamos kezelések, életkor). Ma már egyre több információval rendelkezünk mind a tumor kialakulásában szerepet játszó, mind a sugárkezelés hatására bekövetkező károsító, felismerő és kijavító komplex molekuláris folyamatokról, az intercelluláris kommunikáció formáiról, az immunrendszer aktivitását befolyásoló tényezőkről. Ezen kutatások lehetővé teszik új, személyre szabott kezelési stratégiák bevezetését, illetve a korábbiak - így a sugárkezelés - hatékonyságának, szelektivitásának növelését (1, 2, 8, 9).

Az epidermális és bőrfüggelék daganatok kezelésének elsődleges célja a gyógyítás, szem előtt tartva a működés megőrzését és a külső deformitások elkerülését. A terápiás döntés meghozatalakor figyelembe kell venni a tumor nagyságát és lokalizációját kívül az individuális faktorokat és a beteg szempontjait, választását. Mind a basalsejtes, mind a körülírt laphámsejtes karcinóma meglehetősen sugárérzékeny bőrdaganat típus, amely 60-70 Gy összdózisú besugárással nagy valószínűséggel szanálható (10, 11, 12). A műtéti eljárásoknak azonban az ionizáló sugárkezelés tumorindukáló hatása miatt mindenképp prioritása van, különösen 50-60 évesnél fiatalabb korban.

Rendkívül fontos a sugárkezelés **kontraindikációinak** ismerete: Genetikus predisponáló állapot, mely ionizáló sugárzás esetén megnövekedett daganatképződéssel jár: nevoid

basalsejtes karcinoma szindróma, xeroderma pigmentosum, továbbá bizonyos kötőszöveti betegségek: lupus erythematosus, scleroderma (2).

Postoperatív, illetve definitív besugárzás az esetek 8-10 %-ban szükséges. **Definitív** terápiaként alkalmazható főleg az orra, fültre, szem környékére lokalizált tumorok esetén, ahol a környező szövetek és azok funkciójának megtartása fontos, vagy a műtét jelentős kozmetikai károsodással járna. Radioterápia választható, ha a tumor irrezekálilis, illetve ha túlzottan nagy megterheléssel jár, vagy jelentős defektust hagyó műtéttel lehetne megoldani, ha a beteg életkora miatt, vagy belgyógyászati okból (pl. antikoaguláció) nem alkalmas a műtetre, vagy a műtéti beavatkozást elutasítja (4, 5, 10-14).

Adjuváns kezelésként R1, R2 excisio, vagy magas kiújulási kockázat esetén, egyéni mérlegelés alapján adható.

Gyógyíthatatlan esetekben **palliatív** kezelésként a tumortömeg csökkentése, szubjektív panaszok mérséklése, szövődmények (pl. vérzés) elkerülése céljából végezhető sugárkezelés.

A sugárkezelés folyamatai, technikája

Sugárkezelés előkészítése (klinikai adatgyűjtés, vizsgálatok, szövettani verifikálás, fotódokumentáció, betegtájékoztatás) során fontos a szükséges profilaktikus intézkedések (pl. fogszanálás, sebellenlét, társbetegségek kezelése) indítása. Ez követi a besugárzástervezés, majd a frakcionált kezelés ellenőrzött kivitelezése, rendszeres klinikai ill. képalkotó kontrollal.

Direkt beállítás, 2D tervezés

A felszínes bőrdaganatok kezelésére olyan sugárkezelés alkalmas, mely energiájának nagy része a bőr felületén lévő kóros elváltozásban nyelődik el anélkül, hogy a mélyebb szöveteket károsítaná. Ilyen sugárzási technikák:

- Röntgensugárzás keltett lágy sugárzás
- A sugárzó izotóp, sugárforrás tumorközeli, vagy tumorbeli elhelyezésével (pl. brachyterápia vagy kontakt besugárzás), kihasználva azt, hogy a sugárintenzitás a távolság négyzetével fordítottan arányos.
- Elektronsugárással, annak kedvező elnyelődési karakterisztikája miatt.

A besugárzás paramétereit a tumor kiterjedésének megfelelően választjuk meg. A dóziszfelépülést a bőr felszínes rétegeiben bólus (szövetekvivalens anyag) használatával javíthatjuk. A környező ép struktúrákat védeni kell: 2-5 mm vastag ólomlemezből, ólomgumiból készült, vagy individuálisan formálható vízekvivalens anyagból (pl. gélek, paraffin-viasz keverék) öntött, energiától függő, több centiméter vastag takarást alkalmazhatunk.

Röntgen-terápia

A röntgensugárzás kilovolts gyorsítófeszültség hatására a katódból kilépő felgyorsuló elektronok az anódba csapódva fékezési röntgensugárzást keltenek. A gerjesztett röntgensugárzás energiája, „keménysége” így szöveti penetrá-

ciója a csőfeszültségtől (kV) és a sugárzás útjába helyezett szűrőtől függ. Ezen paraméterek változtatásával a kórformák mélységének megfelelő kvalitású sugárzás nyerhető. Ezek alapján beszélhetünk az ultrabolyával határos hullámhosszúságú, csak a hámrá lokalizálódó folyamatok kezelésére alkalmas határsugárzásról (5-20 kV), a bőrfolyamatok kezelésére leginkább alkalmas lágy (20-40 kV, HVL kb. 4 mm) és felületes (40-100 kV, HVL 1,8 cm) röntgensugárzásról és a félmély, vagy *orthovoltos* (100-250 kV, HVL kb. 5 cm) sugárterápiáról.

A röntgenkészülékek kezelőfejéhez illeszthető, a besugárzott mező nagyságának megfelelő, ólomüvegből, vagy fémből készült tubusok használata biztosítja a sugárnyaláb megfelelő helyre jutását és a környezet védelmét. A besugárzott mező alakját ólom tartalmú takarással lehet kialakítani.

Közelterápia (brachytherápia)

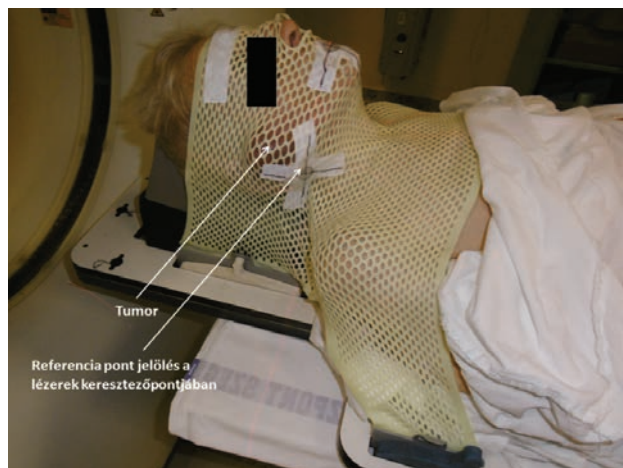
A korszerű brachytherápia távirányításos utántöltő eljárással történik. Bőrdaganatok kezelésére általában moulage technikát alkalmazunk, ehhez lenyomatot veszünk a céltér fogat fel színéről és előre megtervezetten applikátorokat rögzítünk benne. Bizonyos esetekben bőrdaganatokat és bőrben levő áttétek interstitialis tűzdelés végezhető. A megfelelő dóziseloszláshoz szükséges megállási pontokat és időket számítógépes programmal határozzuk meg CT alapú tervezéssel (9).

Elektron besugárzás

Lineáris gyorsítóval keltett és gyorsított 4-22 MeV energiájú elektron nyalábok alkalmazhatók, melyek penetrációja energiától függ. Így az energiát, és a mező méreteket individuálisan, az elváltozás kiterjedésétől függően határozzuk meg úgy, hogy a tumor körül 0,5-1 cm-es biztonsági zónával képezzük a céltér fogatot. Az elektron nyaláb standard és individuálisan tervezett kollimátorokkal, bólussal, ún. elektron inzertekkel a tumor alakjához szabható. Az elektron besugárzás paramétereinek meghatározása egyszerűbb esetekben történhet direkt beállítással, előzőleg dozimetriailag kimért táblázatok alapján, ill, 3D CT alapú tervezéssel (8).

3D konformális teleterápia

3D besugárzás-tervezés esetén a besugárzandó régió terápiai helyzetben történő rögzítése, a tapintható, látható elváltozások, műtéti heggek és referencia pontok markerrel történő jelölése, és ennek gondos dokumentációja után, az alkalmazandó bólussal, termoplasztikus maszk-rögzítéssel készítjük a régióként meghatározott besugárzástervezési CT-t (1. ábra). Ezt követően berajzoljuk a tumor területét minden szeleten, majd a potenciális klinikai terjedést (klinikai céltér fogat) és a beállítási bizonytalanság miatti biztonsági zónát, így alakul ki a tervezési céltér fogat. A környezetben lévő ép szerveket struktúrákat is kontúrozzuk, szeletenként definiálva ezzel a tervezésnél figyelembe veendő rizikó szervek térfogatait. Meghatározzuk a tervezési céltér fogat dózist és a védendő szervek dózishatárait. A besugárzás tervezés során különböző algoritmusok segítségével optimalizálják orvos-fizikusok a dóziseloszlást, a lehető legpontosabb homogén dózist megcélözva a tervezési céltér fogatban, a lehető



1. ábra

Topometriás CT előkészítés: beteg fektetés, termoplasztikus maszk rögzítés preaurikuláris laphám karcinóma CT alapú 3D konformális besugárzásához, a CT szimulátor asztalon lévő immobilizációs rendszerben

legkisebb rizikószerv terhelések mellett. A besugárzás napi beállítása lézerek segítségével, a besugárzó géphez integrált mező-, ill térfogat ellenőrzési képalkotással (rtg felvétel, conebeam CT) történik nagy pontossággal. Makroszkópos tumor definitív sugárkezelése esetén újabb CT/MRI vizsgálattal meghatározott tumor-, és anatómiai változásokhoz adaptált újra-tervezéssel növelhető tovább az irradáció pontossága (2., 3., 4. ábra).

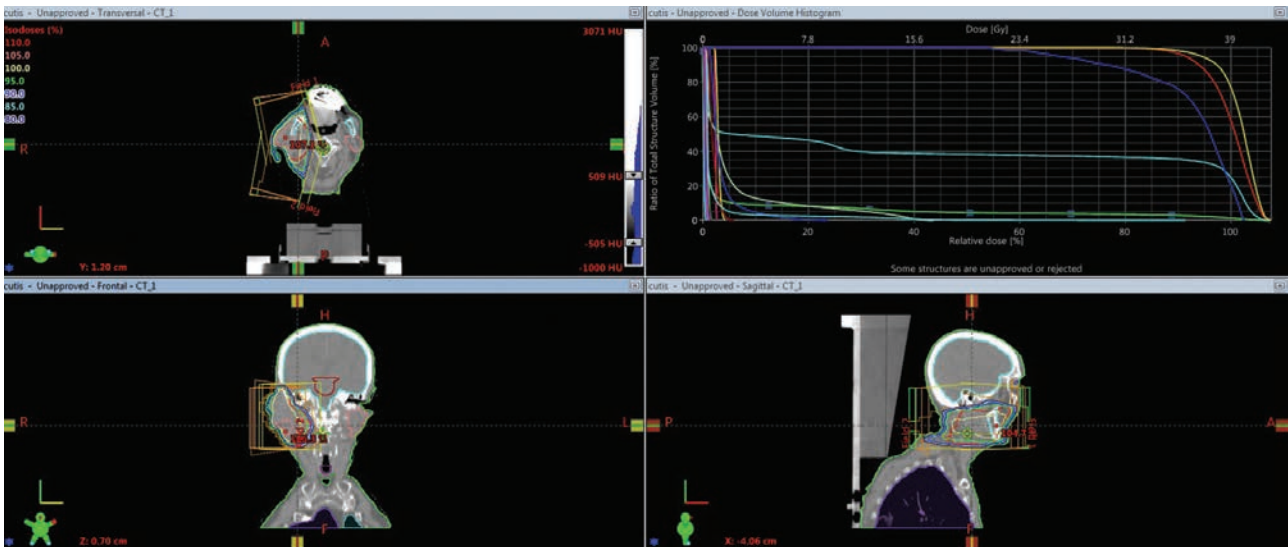
Benignus és in situ tumorok, epidermális daganatok

Keratoacanthoma. A keratoacanthoma benignus, sugárérzékeny daganat. Az összdózis 40-60 Gy konvencionális frakcionálással.

In situ karcinómák (intraepidermalis karcinómák) Válo di daganatok, amelyek azonban csak a hámszövetek között terjednek. Bizonyos idő után áttörnek a dermo-epidermalis határt és invazív karcinómává alakulnak.

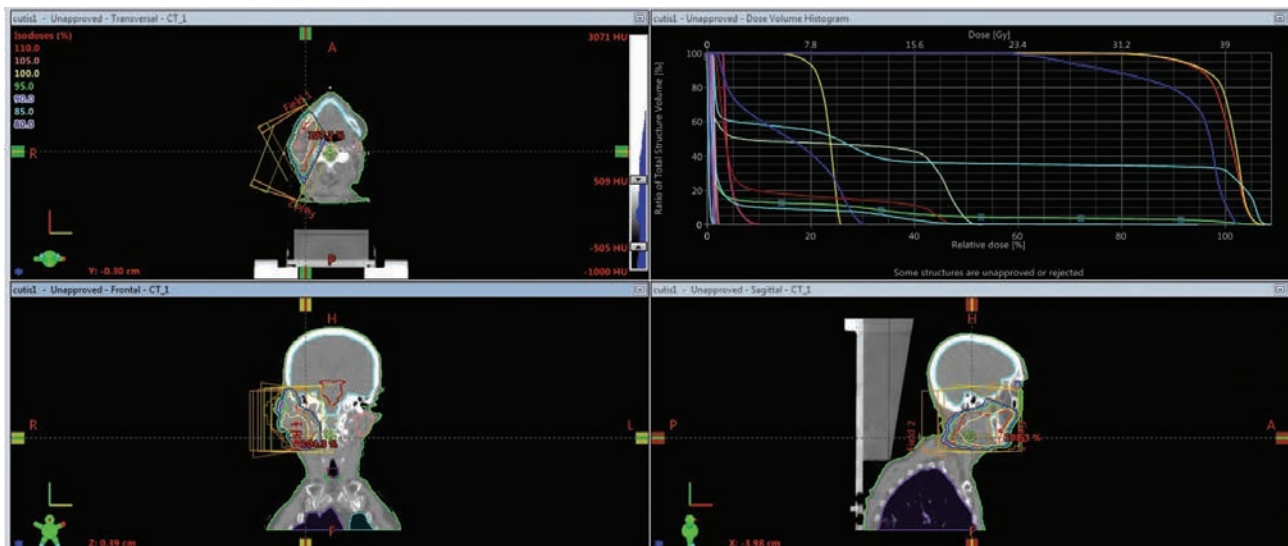
Morbus Bowen (in situ laphámrák) Terápiás alternatívák: helyileg 5-fluorouracil, az elváltozás in toto kimetszése, nagyobb tumor esetén autograft fedést kell alkalmazni; krioterápia; elektrokoaguláció; lézertárolás; sugárkezelés. Az in situ squamosus sejtes karcinoma nagyon jól reagál sugárkezelésre. Nagy területet érintő multiplex elváltozást kis dózissal (1,8- 2 Gy) frakciókkal kezelünk. Az összdózis 45-50 Gy.

Erythroplasia (Queyrat) A glans peniszen, preputiumon, illetve a vulván növekvő intraepidermalis tumor. Prognózi sa a morbus Bowenénél rosszabb. Terápia: sebészeti kimetszés, krioterápia, sugárkezelés



2. ábra

Jobb oldali preaurikuláris tumor 3D konformális sugárkezelési terve, 2 konformális mezőből. A jobb felső képen ezek egyes térfogati részeire és a céltérfogatra eső dózisok ábrázolódnak a dózis volumen hisztogrammon. A többi képen transzverzális, koronáris, és szagittális CT szeleteken rajzolódik ki az izodózis görbék.



3. ábra

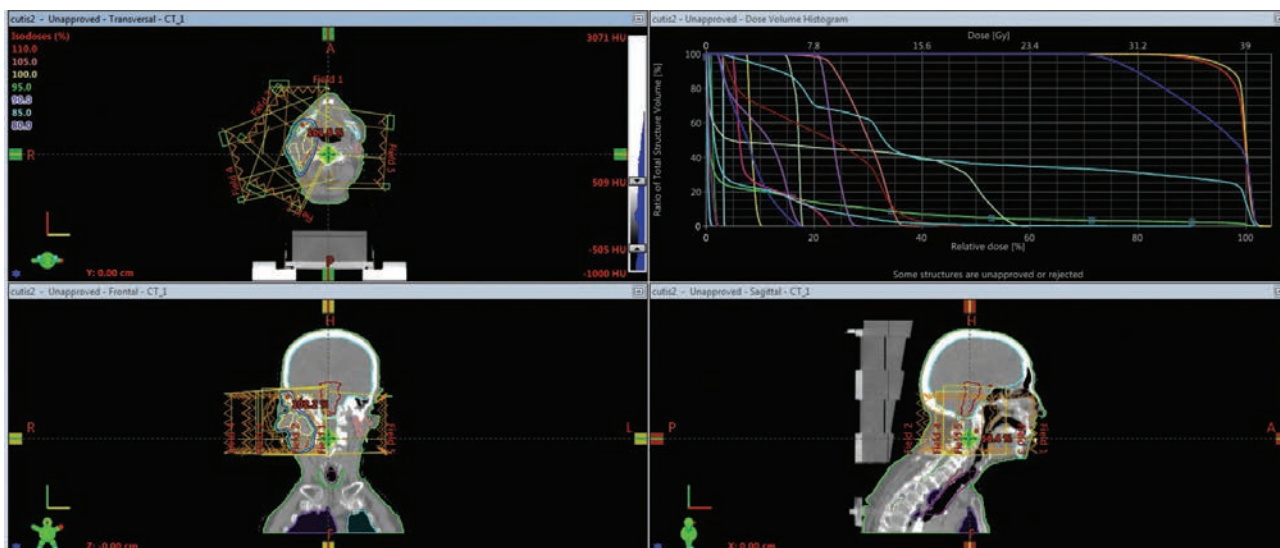
Ugyanezen tumor alternatív 2 mezős terve, megváltoztatott besugárzási szögéből. A jobb felső képen ezek egyes térfogati részeire és a céltérfogatra eső dózisok ábrázolódnak a dózis volumen hisztogrammon. A többi képen transzverzális, koronáris, és szagittális CT szeleteken rajzolódik ki az izodózis görbék.

Basalsejtes karcinóma

A besugárzás indikációja

Kiterjedés és lokalizáció alapján a kiújulás szempontjából magas rizikó csoportba tartozó (1. táblázat) nagy kiterjedésű >15 mm az orr, szem, fül környéki területen, ill. >20 mm az egyéb bőrterületeken kivéve genitáliák valamint a kéz tenyéri és láb talpi felszíne, előrehaladott, mélyen infiltráló valamint kozmetikai vagy funkcionális szempontból kedvezőtlen lokalizációjú tumorok esetén 55 éves kor felett, illetve súlyos komorbiditás miatt, nagy altatá-

si rizikójú betegeknél (10-17). Indikációja a korábbi nagyon előrehaladott, mélyen infiltráló/destruáló folyamatok esetén is visszaszorult. Multifokális illetve nagy, előrehaladott tumoros folyamat esetén a Hedgehog útvonal gátló vismodegib szisztémás adása került előtérbe (18-20), ennek kontraindikációja esetén továbbra is alkalmazandó, illetve mérlegelendő, az elektrokemoterápia mellett. Újabban esettanulmányokat közöltek vismodegib és sugárterápia szinergista hatásáról mélyen infiltráló, előrehaladott, nagy kiterjedésű, multifokális tumor sikeres kezelésében (21, 22).



4. ábra

Ugyanezen tumor több mezős intenzitás modulált terve.

A kép bal oldalán a rizikószervek színe, a jobb felső képen ezek egyes térfogati részeire és a céltérfogatra eső dózisok ábrázolódnak a dózis volumen hisztogrammon. többi képen transzverzális, koronáris, és szagittális szeleteken értékelhető a százalékos dóziseloszlás.

Postoperatív illetve adjuváns besugárzás indikált, ha a sebészeti szél tumorosan infiltrált, és a kozmetikai eredmény vagy működésmegőrzés szempontjából radikális excísió kedvezőtlenebb lenne, valamint, ha negatív sebészi szélek mellett jelentős perineurális inváziót, vagy ideg-infiltrációt igazol a szövettani feldolgozás.

Céltérfogat

Basalsejtes karcinóma esetén 20 mm-nél kisebb tumorátmérőnél 5-10 mm, nagyobb kiterjedésű daganatnál 15-20 mm-es biztonsági zónával határozzuk meg a tumorhoz képest a klinikai céltérületet (CTV).

Laphám karcinóma

A besugárzás indikációja

A basaliomákéhoz hasonló eltávolítás- és kozmetikai eredmény szempontjából kedvezőtlen lokalizációjú, a kiújulás szempontjából magas rizikó csoportba tartozó (2. táblázat) tumorok esetén 55 éves kor felett, illetve súlyos komorbiditás miatt, nagy altatási rizikójú betegeknél végzendő definitív sugárkezelés (10-17). Jelenleg klinikai vizsgálatokban értékelik egyes molekuláris támadáspontú vegyületek és a sugárkezelés konkomittáns alkalmazását, ezen belül immun-ellenőrzőpont gátló anyag radioszenzitizáló hatását (23, 24).

Postoperatív illetve adjuváns besugárzás indikált, ha a sebészeti szél tumorosan infiltrált, és a kozmetikai eredmény vagy működésmegőrzés szempontjából radikális excísió kedvezőtlenebb lenne, valamint, ha negatív sebészi szélek mellett jelentős perineurális inváziót, vagy ideginfiltrációt igazol a szövettani feldolgozás. Nyirokcsomó áttét esetén, blockdisszekció után tokáttörés, nagy konglomerátum >2cm, il-

letve nagyszámú nyirokcsomó érintettség >3 esetén az adott nyirokrégió besugárzása is szükséges.

Céltérfogat

Nyirokcsomó negatív laphámrák esetén 20 mm-nél kisebb tumorátmérőnél 5-10 mm, nagyobb kiterjedésű daganatnál 15-20 mm-es biztonsági zónával határozzuk meg a tumorhoz képest a klinikai céltérületet (CTV).

Laphámsejtes karcinóma esetén a drenáló nyirokrégió érintettségének pozitív esetén az ipsilaterális nyirokrégió irradiációja is indikált. Adjuváns besugárzás regionális lymphadenectomia után is szükséges, ha tokáttörés, vagy nagy kiterjedésű (>2cm) metasztázis igazolódott.

Dóziselőírás

Az összdózist az aktuális tumorsejt-mennyiség határozza meg. Makroszkópos daganatok eliminálásához 70 Gy szükséges, míg mikroszkópos tumorsejt mennyiség 50-60 Gy-vel is elpusztítható.

Frakcionálás 1,8-2Gy /frakció/nap.

Egyéb nem melanóma típusú bőrdaganatok

Cután lymphomák

B sejtes lymphoma

A tumor körül 2-3 cm-es biztonsági zónával ellátott céltérület 40-50 Gy összdózisú besugárzásával az esetek több mint 95%-ában sikerült komplett remissziót elérni. A kivizsgálás, pontos staging, gondos követése és szisztémás kemo- (CHOP), immun- (interferon) vagy specifikus (anti-CD20monoklonális antitest Rituximab) terápia mellett a lo-

kális konformális besugárzás része a komplex kezelési stratégiának (27).

Mycosis fungoides és Sézary szindróma

Az extrém ritka körülírt lokalizációjú, szoliter mycosis fungoides kivételével, melynek kezelésében a lokalizált besugárzás hosszú időtartamú betegség-mentességet, esetleg teljes gyógyulást is eredményezhet a kiterjedt T sejtes cutan lymphomák kezelésében elsődleges szerepet játszik a teljes bőrfelület irradációja. Kiterjedt infiltrált plaque és tumor stadiumban egyértelműen fennáll a teljes bőrbesugárzás indikációja (28-30). Ez technikailag nehéz feladat, megfelelő berendezéseket, (megfelelő mezőnagyságú (200x75 cm) és dózisteljesítményű elektronforrás, dozimetriai eszközök) és jól felkészült fizikus-sugárterapeuta-asszisztens csapatot igényel. Ezért, és a betegség viszonylag alacsony gyakoriságát figyelembe véve az un. "total skin electron beam" TSEB terápia végzése centrumokban javasolt. Magyarországon 1993-tól lehetséges korszerű teljes bőr besugárzás az Országos Onkológiai Intézetben módosított Stanford technikával.

Bőrfüggelék daganatok

Bőrfüggelék karcinómák: faggyúmirigy-, eccrine / apocrine karcinómák és mikrocisztikus bőrfüggelék karcinómák ritkák, azonban gyakran agresszívek gyakori a regionális és hematogén terjedés valószínűsége. Nincsenek evidencia alapú ajánlások a kezelést egyénre. Inoperábilis elváltozások esetén a definitív radioterápiára választható opció. Az adjuváns sugárterápia ajánlott pozitív reszekciós szél esetén. A besugárzás összdózisa 70 Gy.

Kaposi sarcoma

A kifejezetten sugárérzékeny tumor, az egyszeri 8 Gy-vel végzett irradációtól a 30–40 Gy összdózisú konvencionális frakcionálással végzett sugárkezelés is előfordul a szakirodalomban. Leggyakrabban alkalmazott hatékony sugárkezelés 10-15x 2 Gy kiterjedéstől vastagságtól függően.

Merkel sejtes karcinóma nagyfokú terjedési hajlama igazolódott elsősorban a nyirokutakon át. Ezért a széles szegéllyel történő excitio után posztoperatív besugárzása és a regionális nyirokterületek involválása a céltérfogatba nyirokcsomó negativitás esetén is indikált (25, 26).

Metasztatikus esetben a PD-L1 gátló *avelumab* az első vonalbeli kezelés, progresszió esetén platina alapú kemoterápia alkalmazható.

Összefoglalás

A bőrdaganatok sugárkezelése több mint egy évszázad tapasztalatai alapján alakult ki, és foglalta el helyét a nem-melanoma típusú dermális malignómák ellátásában. Felszínes bőrdaganatok esetén számos, eredményes kezelési mód (köztük a tele- és brachyterápia tradicionális formái) közül választható ki a beteg-és tumor jellemző faktorok interdiszciplináris mérlegelésével, a beteg választását is figyelembe véve a legoptimálisabb. A sugárterápia igen nagy hatékony-

ságú, de bizonyos esetekben akár súlyos mellékhatásokkal, szövődményekkel kísért terápiás modalitás, melynek fejlődése ma már lehetővé teszi akár mélyen fekvő manifesztációk, nyirokrégiók nagy szelektivitású besugárzását a környező, ép struktúrák védelme mellett. Az optimális frakcionálás, és az irradáció szekvenciális, vagy egyidejű kombinációja molekulárisan célzott szisztémás kezelésekkal fokozza a terápiás hatást, csökkent vagy eltérő mellékhatás kockázat mellett, vég-eredményben növelve a terápiás indexet.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését a GINOP_2.3.2-15-2016-00020 számú projekt támogatta.

IRODALOM

1. *Haffty B. G. and Wilson L. D.*: Handbook of Radiation Oncology: Basic Principles and Clinical Protocols. 1st ed. Jones & Bartlett Publishers; (2008)
2. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology. (Eds.: Hansen EK, Long JD) 3rd ed, Springer; (2018)
3. *Rosso S., Budroni M.*: Skin cancers: melanoma, non-melanoma cancers and Kaposi's sarcoma. *Epidemiol Prev.* (2004) 28(2 Suppl), 57-63.
4. *Veness M. J.*: The important role of radiotherapy in patients with non-melanoma skin cancer and other cutaneous entities. *J Med Imaging Radiat Oncol.* (2008) 52(3), 278-286.
5. *Cheraghi N., Cognetta A., Goldberg D.*: Radiation Therapy in Dermatology: Non-Melanoma Skin Cancer. *J Drugs Dermatol.* (2017) 16(5), 464-469.
6. *Rupprecht R., Lippold A., Auras C. és mtsai.*: Late side-effects with cosmetic relevance following soft X-ray therapy of cutaneous neoplasias. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2007) 21(2), 178-185.
7. *Dang C., Gottschling M., Manning K. és mtsai.*: Identification of dysregulated genes in cutaneous squamous cell carcinoma. *Oncol Rep.* (2006) 16(3), 513-519.
8. *Manyam B. V., Joshi N., Koyfman S. A.*: A review of the role of external-beam radiation therapy in nonmelanomatous skin cancer. *Applied Radiation Oncology.* (2017) 6(2), 6-10.
9. *Skowronek J.*: Brachytherapy in the treatment of skin cancer: an overview. *Postepy Dermatol Alergol.* (2015) 32(5), 362-367.
10. *Caccialanza M., Piccinno R., Gaiani F. és mtsai.*: Relevance of dermatologic radiotherapy in the therapeutic strategy of skin epithelial neoplasms: excellent results in the treatment of lesions localized on eyelids and skin overlying the cartilage of the nose. *G Ital Dermatol Venereol.* (2013) 148(1), 83-88.
11. *Mendenhall W. M., Amdur R. J., Hinerman R. W. és mtsai.*: Radiotherapy for cutaneous squamous and basal cell carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope.* (2009) 119(10), 1994-1999.
12. *Jackson J. E., Dickie G. J., Wiltshire K. L. és mtsai.*: Radiotherapy for perineural invasion in cutaneous head and neck carcinomas: toward a risk-adapted treatment approach. *Head Neck.* (2009) 31(5), 604-610.
13. *Kwan W., Wilson D., Moravan V.*: Radiotherapy for locally advanced basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (2004) 60(2), 406-411.
14. *Jennings L., Schmultz C. D.*: Management of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Aesthet Dermatol.* (2010) 3(4), 39-48.
15. *Lin C., Tripcony L., Keller J. és mtsai.*: Perineural infiltration of cutaneous squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma without clinical features. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (2012) 82(1), 334-340.
16. *Wang J. T., Palme C. E., Morgan G. J. és mtsai.*: Predictors of outcome in patients with metastatic cutaneous head and neck squa-

- mous cell carcinoma involving cervical lymph nodes: Improved survival with the addition of adjuvant radiotherapy. *Head Neck*. (2012) *34*(11), 1524-1528.
17. *Euvrard S., Morelon E., Rostaing L. és mtsai.*: Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med*. (2012) *367*(4), 329-339.
 18. *Sekulic A., Migden M. R., Lewis K. és mtsai.*: Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. *J Am Acad Dermatol*. (2015) *72*(6), 1021-1026.
 19. *Becker L. R., Aakhus A. E., Reich H. C. és mtsai.*: A Novel Alternate Dosing of Vismodegib for Treatment of Patients With Advanced Basal Cell Carcinomas. *JAMA Dermatol*. (2017) *153*(4), 321-322.
 20. *Yom, S. S.*: Phase II Study of Radiation Therapy and Vismodegib for Advanced He-ad/Neck Basal Cell Carcinoma.
 21. *Franco A. I., Eastwick G., Farah R. és mtsai.*: Upfront Radiotherapy with Concurrent and Adjuvant Vismodegib Is Effective and Well-Tolerated in a Patient with Advanced, Multifocal Basal Cell Carcinoma. *Case Rep Dermatol Med*. (2018) *2018*2354146
 22. *Pollom E. L., Bui T. T., Chang A. L. és mtsai.*: Concurrent Vismodegib and Radiotherapy for Recurrent, Advanced Basal Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol*. (2015) *151*(9), 998-1001.
 23. *Samstein R. M., Ho A. L., Lee N. Y. és mtsai.*: Locally advanced and unresectable cutaneous squamous cell carcinoma: outcomes of concurrent cetuximab and radiotherapy. *J Skin Cancer*. (2014) *2014*284582
 24. *Chang A. L., Kim J., Luciano R. és mtsai.*: A Case Report of Unresectable Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Responsive to Pembrolizumab, a Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitor. *JAMA Dermatol*. (2016) *152*(1), 106-108.
 25. *Tai P., Au J.*: Skin cancer management-updates on Merkel cell carcinoma. *Ann Transl Med*. (2018) *6*(14), 282
 26. *Harary M., Kavouridis V. K., Thakuria M. és mtsai.*: Predictors of survival in neurometastatic Merkel cell carcinoma. *Eur J Cancer*. (2018) *101*152-159.
 27. *Willemze R., Jaffe E. S., Burg G. és mtsai.*: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. (2005) *105*(10), 3768-3785.
 28. *Bekkenk M. W., Geelen F. A., Voorst Vader P. C. és mtsai.*: Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. (2000) *95*(12), 3653-3661.
 29. *Trautinger F., Knobler R., Willemze R. és mtsai.*: EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Eur J Cancer*. (2006) *42*(8), 1014-1030.
 30. *Tsao M. N., Sinclair E., Assaad D. és mtsai.*: Radiation therapy for the treatment of skin Kaposi sarcoma. *Ann Palliat Med*. (2016) *5* (4), 298-302.

Érkezett: 2018. 09. 21.

Közlésre elfogadva: 2018. 09. 27.

Aktualitások a nem-melanoma típusú bőrdaganatok helyi kezeléséről és az előrehaladott stádiumú betegek gyógyszeres terápiájáról

Update on the topical and systemic treatment in non-melanoma skin cancers

LENGYEL ZSUZSANNA DR.^{1*}, BALTÁS ESZTER DR.^{2*}, ÓCSAI HENRIETTE DR.^{2,3}, KIS ERIKA DR.², TÓTH-MOLNÁR EDIT DR.⁴, GYULAI ROLLAND DR.¹, OLÁH JUDIT DR.²
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Pécs¹,
Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged²,
Békés Megyei Központi Kórház Pándy Kálmán Tagkórház, Gyula³; Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Szeged⁴

ÖSSZEFOGLALÁS

A nem-melanoma típusú bőrtumorok a leggyakoribb rosszindulatú daganatok világszerte, incidenciájuk folyamatos növekedést mutat. A tumorok közel 78%-át az igen ritkán át-tétet adó basalioma alkotja, míg a fennmaradó rész többségét a laphámcarcinoma. A nem-melanoma típusú bőrdaganatok nagy része gyógyítható, azonban vannak olyan lokálisan előrehaladott vagy távoli metasztázist adó esetek, ahol a terápiás lehetőségeink egyelőre korlátozottak. A közleményben a szerzők összefoglalják a nem-melanoma típusú bőrdaganatok lokális és szisztémás kezelési lehetőségeit.

Kulcsszavak:
nem-melanoma bőrtumor
– basalioma
– aktinikus keratózis – laphámcarcinoma

SUMMARY

Non-melanoma skin cancers (NMSCs) are the most common malignancies worldwide, with a continuing increase in incidence. Basal cell carcinoma accounts approximately for 78% of cases of NMSC and squamous cell carcinoma is reckoned for the remaining majority. High proportion of NMSCs are curable, but in case of locally advanced or metastatic tumors, the therapeutic options are vague. The authors are reviewing in this article the topical and systemic treatment modalities available for the treatment of NMSCs.

Key words:
non-melanoma skin cancer
– basal cell carcinoma – actinic keratosis – squamous cell carcinoma

A nem-melanoma típusú bőrrákok legnagyobb hányada egyszerű kimetszéssel vagy nagyobb helyreállítást igénylő sebészi kezeléssel illetve sugárterápiával jól gyógyítható. Ez a két klasszikus modalitás tekinthető manapság is e daganatok bázissterápiájának. Tekintettel arra, hogy magas a kezelendő betegek között az idősek aránya és számos páciens nem vállalja a sok esetben bonyolult és több lépésű invazív beavatkozásokat, fontos azoknak az alternatív terápiás lehetőségeknek az ismerete, melyek

segítségével szelektált esetekben hatékony kezelést lehet biztosítani. Az immungyengeségben szenvedőknél és a korosabb pácienseknél egyaránt tapasztalható többszörös daganatok és az ún. „field cancerization” miatt szintén szükség szerű új modalitások keresése. Jelen munka célja, hogy összefoglalja azokat a bizonyítékokon alapuló eljárásokat és gyógyszereket, melyek napjainkban elérhetőek a korai illetve a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus bőrrákok gyógyításában.

Levelező szerző: Baltás Eszter dr.
e-mail: baltas.eszter@med.u-szeged.hu

*megosztott első szerzők

A lokalizált nem-melanoma bőrdaganatok helyi kezelésének lehetőségei

Kriosebészet

A kriosebészeti beavatkozás alapkonceptiója, hogy szelektív szövethalást indukálunk kriogén anyagokkal. A módszer az onkodermatológiában kizárólag az aktinikus keratózisok és az alacsony kockázatú basaliomák kezelésére alkalmas (1). A recidíva ráta a legtöbb közleményben 8-40% között mozog, de jól szelektált esetekben és gyakorlott szakemberek kezében kevesebb, mint 1% is lehet (2-4). Nincs standardizált technika, azonban legszélesebb körben a folyékony nitrogén használata terjedt el, melynek segítségével létrehozható a mélyebb struktúrák nekrozisához szükséges legalább -50, -60°C-os szöveti hőmérséklet. A tumor volumenének csökkentésére curettage alkalmazható a folyékony nitrogén alkalmazását megelőzően (1). Nyitott tartályból, zárt palackból vagy intralézionálisan tű használatával alkalmazható a folyékony nitrogén a fagyasztás és felolvasztás ciklusok többszöri ismétlésével (20 másodperc fagyasztás, 60 másodperc felolvasztás) (5).

Egy pilot vizsgálat keretében idősebb betegek alsó végtagján elhelyezkedő nagyobb méretű basaliomák hatékony kezelését végezték intralézionális krioterápiával, ahol a társbetegségek a sebészi kezelést nem tették lehetővé vagy várhatóan kedvezőtlenül befolyásolták a sebgyógyulást (5). Egy másik vizsgálatban kisebb és közepes méretű basaliomákat kezeltek 34 betegnél 97%-os gyógyulási eredménnyel (6). A módszer gyengeségének tekinthető onkológiai szempontból, hogy krioterápia után nincs szövettani kontroll. Megjegyzendő az is, hogy irodalmi adatok szerint a többszörös ciklusban végzett kriosebészeti kezelés után az arcon a kozmetikai eredmény rosszabb, mint a standard sebészi kimetszést követő heg (7).

A hazai gyakorlatban észlelt sajátosság, hogy a kriosebészeti módszert sokszor nem megfelelő indikációban használják különböző szakmák képviselői, köztük a bőrgyógyászok. A recidíváló illetve az arcon, főként a sebészi szempontból nehezen hozzáférhető helyen lévő basaliomák kezelésében ez a technika nem használható alternatíva, mi több az összes, klinikailag cicatrizáló basalioma esetén is kontraindikált.

Lokális citosztatikus kezelés

A lokális 5-fluorouracil (5-FU) széles körben használt az aktinikus keratózisok (AK)/in situ laphámrákok kezelésében világszerte. 2013-ban egy holland munkacsoport a *Lancet Oncology* című lapban publikált egy randomizált klinikai vizsgálatot, melyben a felszínesen terjedő basaliomában szenvedő betegek PDT (1 hét különbséggel, 2 alkalommal elvégezve), imiquimod (heti 5 alkalommal napi egyszer 6 héten át) és lokális 5-FU (napi kétszer 4 héten át) kezelését hasonlították össze egymással (8). Eredményeik szerint az imiquimod és az 5-FU bizonyult előnyösebbnek a PDT-vel szemben. Többen kritizálták a vizsgálat korai eredményét, azonban az 5 éves utánkövetés is azt igazolta, hogy a tumormentesség PDT-vel 62,7%, míg imiquimoddal 80,5% és 5-FU kezelés után 70% (9).

A kiterjedt végtagi lokalizációjú AK hetenkénti 5-FU krémmel végzett „chemowrap” kezeléséről Dreno és mtsai. számoltak be, mely szerint 60%-os klinikai választ észleltek és mindössze a betegek 20%-a volt tünetmentes átlagosan 10 kezelést követően. A „chemowrap” során az 5-FU krémet a kezelendő területre kenjük, majd cinket tartalmazó zselatin pasztával töltött kötéssel tekerjük be a végtagot. A kötést hetente cseréljük addig, amíg megfelelő terápiás választ nem érünk el. Az 5-FU krém ezen okklúzióban történő alkalmazása jelenleg indikáción túli (off-label) (10).

Lokális immunmoduláns kezelés: Imiquimod krém

Az imiquimod kis, szintetikus, nukleotidszerű molekula ismert immunválasz-módszót, vírusellenes és tumorellenes hatással, melyet a Toll-like receptorok (TLR7 és TLR8) közvetítenek. A TLR7 stimulációja révén létrejövő jelátviteli mechanizmusok főként a sejt által közvetített reakciók révén mind a veleszületett, mind a szerzett immunrendszert aktiválják (11). A Magyarországon is elérhető 5%-os imiquimod krém elsődleges indikációját a nyálkahártyára lokalizálódó vírusos szemölcsök képezték, később került az indikációs körbe az aktinikus keratózis és a superficiális basalioma (12). Az Imiquimod krém eltérő dozírozás mellett alkalmazható a három indikációban. Basaliomában heti 5 alkalommal 6 héten át, aktinikus keratózisok kezelésében heti 3 alkalommal 4 héten keresztül javasolt a kezelés. Aktinikus keratózisoknál 4 hét szünet után javasolt a 4 hetes kezelési ciklust megismételni. Az imiquimod különösen alkalmas klinikailag látszólag tumormentes, de daganatsejteket tartalmazó kiterjedt területek („field cancerization”) kezelésére. Az imiquimod terápiáról fontos megemlíteni, hogy jelentős lokális irritáló hatással bír, mely az enyhe erythemától az ulcerációig terjedhet, valamint a terápia során gyakori tünet a viszketés és a fájdalom. Ezen mellékhatásokat a klinika vizsgálatokban résztvevők akár 58-92%-ánál tapasztalták (12). Nagymértékben függ a terápia sikere a beteg együttműködésétől, így fontos a részletes felvilágosítás a várható adverz reakciók tekintetében. A korábban már említett 5 éves utánkövetés vizsgálatban a PDT-vel és az 5-FU krémmel összehasonlítva az 5%-os imiquimod krém bizonyult leghatékonyabbnak a superficiális basalioma kezelésében. Öt év leteltével a betegek 80,5%-ában észleltek tumormentességet, melyet más szerzők is megerősítettek (13).

Ugyanebben a vizsgálatban azt is megfigyelték, hogy a recidívák legnagyobb része az első évben jelentkezett, mely felhívja a figyelmet a kezelést követő első évben a szigorú ellenőrzés fontosságára.

Noduláris basaliomák esetén az imiquimod krém kevésbé hatásos, mint a felszínes formáknál. Infiltratív típusú daganatok esetén is végeztek vizsgálatokat, itt a két év utáni tünetmentesség a betegek közel 70%-nál volt látható, azonban fontos megjegyezni, hogy az utánkövetési idő rövid volt (14). Mindezek alapján az aktinikus keratózisok mellett elsősorban a felszínes típusú basaliomák kezelésére javasolják az imiquimod 5% krém használatát (1).

Az aktinikus keratózis kezelésében számos lokális készítmény van törzskönyveztve, melyek jelenleg Magyarországon nem elérhetőek (1. táblázat).

Hatóanyag	Gyári név
Imiquimod 3,75%	Zyclara®
Diclofenac 3%	Solaraze®
Ingenol mebutate 0,05%; 0,015%	Picato®
0,5% 5 FU + 10% szalicilsav	Actikerall®

1. táblázat

Magyarországon forgalomba nem lévő, aktinikus keratózisban törzskönyvezett lokális készítmények

Egyéb ablatív terápiák

A curettage és kauteres roncsolás együttesen alkalmazva válogatott esetekben alkalmas lehet alacsony kockázatú noduláris és felszínesen terjedő basaliomák kezelésére. Kivételt képez minden olyan tumor, mely fibrotikus környezetű, morpheiform, micronoduláris és a korábbi kezeléseket követően recidiváló (1). A curettage-kauterizáció technika alkalmazását követően 5 éves utánkövetés alapján a magas kockázatú basaliomák esetében a kiújulási ráta 18,8%, míg recidív tumoroknál 60% (15, 16). A széndioxid lézer kezelésnek is limitált az alkalmazási területe az alacsony kockázatú nem-melanoma típusú bőrdaganatok körében. Elsősorban a szövettani kontroll hiánya és a magas recidíva ráta képezi a legfőbb hátrányát a technikának. A legújabb adatok szerint alacsony kockázatú basaliomák esetén jól kiválogatott esetekben lehet terápiás alternatíva a széndioxid lézer egyéb kezeléssel (pl. fotodinámiás terápia) kombinálva (17-19).

Fotodinámiás terápia

A fotodinámiás terápia (PDT) több évszázada ismert az orvostudományban, jelenleg reneszánszát éli (20).

A PDT során a lokálisan alkalmazott fényérzékenyítő anyag meghatározott hullámhosszúságú fény hatására aktiválódik, reaktív oxigéngyökök keletkeznek, melyek a gyorsan osztódó célsejtekre sejtölő hatással bírnak. Ezen kívül leírták a módszer proinflammatorikus, gyulladáscsökkentő valamint immunmoduláló hatását is. A PDT során lokálisan aminolevulinsavat (ALA) vagy metilamino-levulinsavat

(MAL) használunk, melyek a keratinocytákban a porfirin IX. típusává transzformálódnak. Az inkubációs idő elteltével a kezelt bőrfelületet kék (405-420 nm) vagy vörös (630-635 nm) fényt kibocsájtó mesterséges fényforrással (lámpa, lézer) sugarazzuk be (ún. indoor PDT) illetve napjainkban elterjedt a természetes napfény (ún. daylight vagy outdoor PDT) alkalmazása. A fény aktiválja a sejtekben felhalmozódott fényérzékenyítő anyagot és beindítja a fotodinámiás reakciót.

A kezelési protokollok tekintetében az európai irányelvet használjuk (European Dermatology Forum: Irányelv a fotodinámiás terápia alkalmazásáról) (21). Fontos a kezelés előtt a léziók előkészítése, mely során a felszínen lévő elhalt sejtek eltávolításra kerülnek. Ez történhet szalicilsavval illetve a felület mechanikus vagy egyéb eszközös (pl. ablatív lézer, mikrodermabrázió) előkezelésével. A betegek a kezelést általában jól tolerálják, azonban a mesterséges fényforrás alkalmazása során jelentkező fájdalom korlátozhatja a PDT kivitelezését, ezáltal hatékonyságát. A fájdalmat befolyásolja a kezelt léziók anatómiai lokalizációja, a fényérzékenyítő anyag és a használt fény típusa is (22).

A fájdalom csökkenthető a kezelt felület hűtésével, míg a konvencionálisan alkalmazott fájdalomcsillapító gyógyszerek kevésbé hatékonyak. A természetes fényvel végzett daylight PDT során a fájdalom általában elhanyagolható. Ezen módszer elsődleges limitációját az képezi, hogy nagymértékben függ az időjárási körülményektől (pl. esős, felhős időben nem kivitelezhető).

A PDT hám eredetű nem-melanoma típusú daganatok roncsolására (I. A szintű evidencia: aktinikus keratózis, superficialis és noduláris basalioma, in situ laphámcarcinoma, morbus Bowen), valamint kemoprevencióra alkalmas. A módszer előnye, hogy az egyes jól látható léziók mellett alkalmas a nagyobb felületeken jelentkező, sokszor klinikailag alig észlelhető malignus folyamatok (field cancerization) kezelésére. A PDT hatékonysága a felsorolt indikációkban 80% feletti, az egyéves utánkövetés során azonban kb. 10-20%-ban észlelhető recidíva. A módszer ismételhető és alkalmas multiplex basaliomák együlésben történő kezelésére (pl. Gorlin-Goltz szindróma). Az elért kozmetikai eredmény kiváló. A PDT alkalmazását leírják noduláris basaliomában, azon-



1. ábra

A bal szem alatti régióra, bal szemhéjra és conjunctivára lokalizálódó basalioma sikeres kezelése vismodegibbel.

A képen jól látható a kezelés mellékhatásaként jelentkező alopecia (Pécsi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati Klinika képanyaga)

ban megjegyezzük, hogy ebben a típusban - hasonlóan a pigmentált basaliomákhoz - elsősorban a sebészi eltávolítást javasoljuk.

Az előrehaladott vagy metasztatikus nem-melanoma bőrdaganatok szisztémás kezelésének lehetőségei

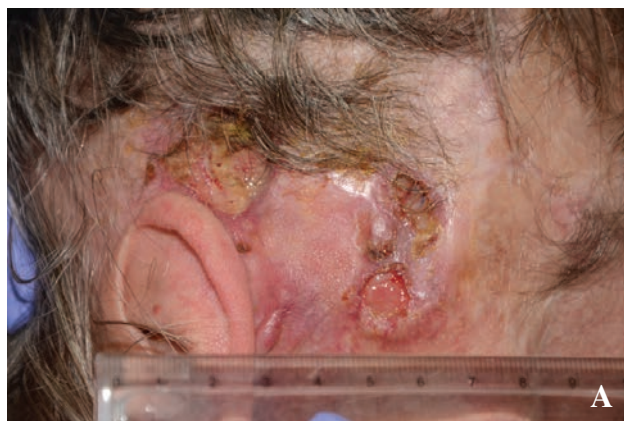
Az előrehaladott és metasztatikus basalioma gyógyszeres kezelése

A basaliomák néhány százalékában nem elegendő a daganat okozta roncsolás megállítására a műtét és a sugárterápiás kezelés. Ebben az igen szűk betegcsoportban hozott forradalmi változást a hedgehog jelátviteli út kóros aktivációját ellensúlyozni képes vismodegib és sonidegib. Ezen orális hedgehog útvonalat gátló készítmények a lokálisan előrehaladott illetve metasztatikus basaliomák kezelésére vannak törzskönyveztve, melyek sebészileg vagy sugárkezeléssel nem kezelhetők (1., 2. ábra) (23, 24).

A vismodegibbel kapcsolatos korai klinikai vizsgálatok adatai szerint a betegek közel felében látványos tumorválaszt sikerült elérni mind a lokálisan előrehaladott, mind a metasztatikus basaliomában szenvedő betegek körében. A kezelés során azonban több, a páciensek életminőségét jelentősen befolyásoló mellékhatást észleltek. *Sekulic és munkatársai* a kedvező hatékonysági mutatók mellett az onkoterápiás kezeléseknél gyakran jelentkező hányingeren kívül beszámoltak szignifikáns fogyással járó ízérzés zavaráról, izomgörcsökről és a betegek több mint felénél megjelenő alopeciáról (25). A sonodegibbel kapcsolatos első részletesebb összefoglaló 2015-ben jelent meg a magas presztízsű *Lancet Oncology* című lapban, melyben a szerzők kedvező hatékonyságát mutatták be a lokálisan előrehaladott és a metasztatikus basaliomában szenvedő betegek körében (24).

Ugyanabban az évben a fenti eredmények alapján mind az Egyesült Államokban, mind az Európai Unióban törzskönyvezésre is került ez a hatóanyag is a vismodegibbel azonos indikációs körben. A sonidegib és a vismodegib hatékonyságának tekintetében direkt összehasonlító vizsgálat nem történt. Indirekt összehasonlítás során a sonidegib valamivel hatékonyabbnak bizonyult a vismodegibbel szemben mind a progressziómentes túlélés (22,1 illetve 9,5 hónap), mind a válaszarány tekintetében (56% versus 47%) és a mellékhatás spektruma is kedvezőbb volt (25). Jelenleg hazai viszonylatban a vismodegibbel van nagyobb tapasztalat. A gyógyszer bőronkológiai központokban, egyedi méltányosság keretében elérhető azon betegek számára, akik erre rászorulnak és a társbetegségeik mellett alkalmasak a gyógyszer szedésére. A hedgehog gátló kezelés indikációjának eldöntése minden esetben multidiszciplináris onkoteam feladata, ezért ezen betegeket minél hamarabb bőronkológiai centrumba szükséges irányítani.

A vismodegib okozta izomgörcsök kivédésében kalcium, magnézium, kalcium csatorna blokkoló szerek és az izomrelaxáns cyclobenzaprine adása is megkísérélhető. Orvosi marihuána és kinin használatáról is beszámoltak, hogy mérsékli



2.a, b, c ábra

58 éves betegen medulloblastoma gyermekkori sugárterápiáját követően az occipitális területen kialakult, számos alkalommal operált, később irrezekábilis basalioma sikeres kezelése vismodegibbel és a kialakuló alopecia (terápia előtt, 6. hónap, 10. hónap)
(Szegedi Tudományegyetem,
Bőrgyógyászati Klinika képanyaga)

e rendkívül kellemetlen, időnként heves fájdalommal járó mellékhatást (26-28).

A kezelés során jelentkező alopeciát bizonyos mértékben ellensúlyozhatjuk 2-5%-os minoxidil lokális alkalmazásával (29, 30). Az alopecia átlagban fél éves kezelést követően jelentkezik és a kezelés megszakítását követően is perzisztálhat, melyről nagyon fontos felvilágosítani a betegeket a kezelés megkezdése előtt.

A vismodegib hatóanyaga a cyclopamin már az 1960-as évek elejétől ismert volt, amikor felismerték, hogy egy Kaliforniában honos mérgező gyomnövény (*Veratrum californicum*) fogyasztását követően a vemhes juhok torzszülött, egy-egy szemű bárányokat ellenek (31). A további kutatások a hedgehog jelátviteli út szerepét igazolták az embrionális élet során a szövetek differenciálódásának szabályozásában, mely megmagyarázza a hedgehog útvonalat gátló gyógyszerek jelentős teratogenitását (32, 33). A gyógyszert szedő beteget és partnerét egyaránt körültekintően fel kell világosítani a szigorú fogamzásgátlási szabályok betartásáról.

Határterületnek számít a sebészi és a szisztémás kezelések között az elektrokemoterápia, mely általában intravénásan, ritkábban intratumorálisan beadott bleomycin vagy cisplatin kemoterapeutikumok használata mellett elektromos impulzusokat közvetítő elektródák beszúrásával hoz létre rövid idejű elektroporációt (34). A beavatkozás következtében a tumorsejtekben „csapdába esik” a kemoterápiás szer, melynek intracelluláris koncentrációja több ezerszeresére nő, ezáltal hatékonysága is jelentősen fokozódik. A Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán tíz évnél régebben alkalmazott ez az eljárás, melynek hatékonyságáról a nem-melanoma típusú bőrrákok tekintetében is jelentős evidencia gyűlt össze. *Kis és munkatársai* Gorlin-Goltz szindrómában és xeroderma pigmentosumban szenvedő gyermekek is bizonyították e módszer eredményességét (35, 36). Az utóbbi időben *Tóth-Molnár és munkatársai* szemhéj lokalizációban lévő előrehaladott basaliomák esetén, egyéb módon nem kezelhető, illetve vismodegibre nem reagáló pácienseknél alkalmazták eredménnyel az elektrokemoterápiát (közlés alatt).

Az előrehaladott és metasztatikus laphámcarcinoma gyógyszeres kezelése

A bőr lokálisan előrehaladott és metasztatikus laphámrákjának szisztémás kezelése kihívás elé állítja a kezelőorvost. A betegek prognózisa rossz, a terápia megválasztását és adását gyakran nehezíti a betegek előrehaladott életkora, a rossz általános állapot és a számos társbetegség. Napjainkban az irányelvek első vonalban továbbra is a cisplatin javasolják monoterápiában vagy 5-FU-val kombinálva (37, 38).

A capecitabine, mely egy orálsan adandó 5 FU pro-drug, fázis III-as vizsgálatban hatékonyan bizonyult laphámrák kezelésében és a betegek jobban tolerálták, mint az intravénás 5 FU-t. A kemoterápia hatékonysága és a terápiás válasz tartóssága a bőr metasztatikus laphámcarcinomájában nem kielégítő, valamint az alkalmazott szerek mellékhatásai (pl. csontvelő és vesetoxicitás) tovább nehezítik adását (39).

A laphámrák kialakulásában szerepet játszik az EGFR jelátviteli útvonal, melynek gátlása célzott terápiás lehetőséget nyújt. Terápiás szerként alkalmazhatunk monoklonális antitesteket, melyek az EGF receptorhoz kompetitíven kapcsolódnak (pl. cetuximab, panitumumab) vagy tirozin kináz inhibitorokat (erlotinib, gefinitib), melyek az EGFR intracelluláris részéhez kötődnek kompetitíven. A cetuximab jelenleg csak a fej-nyaki laphámcarcinomában törzskönyvezt. A bőrből kiinduló laphámcarcinoma cetuximab keze-

lésének tekintetében az irodalomban több eset a terápia hatékonyságról számol be, illetve egy fázis II-es vizsgálat eredményeiről olvashatunk (40). A vizsgálatban a cetuximabot elsővonalon alkalmazták lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus cutan laphámcarcinomában 36 betegnél. A kezelés 6. hetében 8 betegnél parciális választ, két betegnél komplett remissziót, 15 betegnél stabil betegséget észleltek, további három beteg műtétet követően vált. A mellékhatások jól kezelhetőek voltak (41). A cetuximab ezen indikációban történő törzskönyvezéséhez azonban további vizsgálatok szükségesek. A többi EGFR jelátvitelt gátló molekula (panitumumab, erlotinib, gefinitib) hatékonysága a bőrből kiinduló laphámrákban a rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján jelenleg nem megítélhető (42-44).

Az immunonkológiai kezelések az elmúlt években a metasztatikus melanoma terápiája mellett számos egyéb szolid daganatban bizonyították hatékonyságukat (vese, fej-nyak, hólyag carcinoma). Irodalmi adatok támasztják alá, hogy cutan laphámcarcinomában magas PD-L1 expresszió detektálható, mely alapján feltételezhetjük, hogy a PD-1 inhibitorok ebben a tumorban is hatékonyan fognak bizonyulni. Klinikai estek igazolják, hogy korábban már kemoterápiában részesülő betegeknek másodikvonalon alkalmazott PD-1 inhibitor (nivolumab, pembrolizumab) vagy CTLA-4 ellenes antitest (ipilimumab) adása során a betegeknek parciális válasz alakult ki.

A PD-1 inhibitor cemiplimabbal lokálisan előrehaladott és metasztatikus laphámrák kezelésében végzett fázis I-es és II-es vizsgálat eredményei a közelmúltban jelentek meg. A betegek közel 50%-nál észleltek valamilyen válaszreakciót a terápiára. Az eredmények alapján felmerül annak a lehetősége, hogy a bőr laphámcarcinomájában az immunonkológiai kezelés a jövőben egy hatékonyabb módszer lehet, mint a hagyományos kemoterápia (48).

Az előbb említett szisztémás kezelések kombinálhatóak sugárterápiával és/vagy sebészi beavatkozásokkal. Bár számos új, ígéretes gyógyszer van a horizonton, jelenleg a metasztatikus cutan laphámcarcinoma esetében hatékony törzskönyveztetett gyógymód nem áll rendelkezésünkre.

Összefoglalás

A nem-melanoma típusú bőrrákok gyógyszeres kezelésének kelléktára jelentősen bővült az utóbbi néhány évben. Mind a lokális kezelések, mind a szisztémás terápiák jelentős változást hoztak a sebészi kimetszéssel nem gyógyítható és sugárkezelésre sem alkalmas hámeredetű daganatok primer ellátásában. A lokális modalitások elsősorban a „field cancerization” és az alacsony recidíva hajlamú bőrterületen lévő felszínes basaliomák esetén választandóak, azaz nem az arc centrális részén és az orificiumok körül (orr, szem, fül és száj környéke) elhelyezkedő daganatok esetén. A kiterjedt és metasztatizáló hámeredetű daganatoknál is megjelentek a célzott kezelések és az immunterápiák legmodernebb formái a terápiás arzenálban. Mindenkor tartunk szem előtt, hogy a multidiszciplináris onkoteamban a bőrgyógyász, a szemész, a plasztikai sebészetben jártas arc-állcsont vagy fej-nyak se-

bész, a radiológus, a sugárterapeuta, a patológus és az onkológus együttes szakértelemmel jóval nagyobb eséllyel talál megfelelő gyógymódot a komplikált lokalizációjú, előrehaladott hámtumorban szenvedő pácienseknek is, mint bárki önállóan közülük.

IRODALOM

1. *Trakatelli M., Morton C., Nagore E. és mtsai.*: Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol.* (2014) 24 (3), 312-329.
2. *Kuflik E. G.*: Cryosurgery for skin cancer: 30-year experience and cure rates. *Dermatol Surg.* (2004) 30 (2 Pt 2), 297-300.
3. *Hall V. L., Leppard B. J., McGill J. és mtsai.*: Treatment of basal-cell carcinoma: comparison of radiotherapy and cryotherapy. *Clin Radiol.* (1986) 37 (1), 33-34.
4. *Jaramillo-Ayerbe F.*: Cryosurgery in difficult to treat basal cell carcinoma. *Int J Dermatol.* (2000) 39 (3), 223-229.
5. *Har-Shai Y., Sommer A., Gil T. és mtsai.*: Intralesional cryosurgery for the treatment of basal cell carcinoma of the lower extremities in elderly subjects: a feasibility study. *Int J Dermatol.* (2016) 55 (3), 342-350.
6. *Weshahy A. H., Abdel Hay R. M., Metwally D. és mtsai.*: The efficacy of intralesional cryosurgery in the treatment of small- and medium-sized basal cell carcinoma: A pilot study. *J Dermatolog Treat.* (2015) 26 (2), 147-150.
7. *Rupprecht R., Lippold A., Auras C. és mtsai.*: Late side-effects with cosmetic relevance following soft X-ray therapy of cutaneous neoplasias. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2007) 21 (2), 178-185.
8. *Arits A. H., Mosterd K., Essers B. A. és mtsai.*: Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* (2013) 14 (7), 647-654.
9. *Jansen M. H. E., Mosterd K., Arits A. H. M. M. és mtsai.*: Five-Year Results of a Randomized Controlled Trial Comparing Effectiveness of Photodynamic Therapy, Topical Imiquimod, and Topical 5-Fluorouracil in Patients with Superficial Basal Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol.* (2018) 138 (3), 527-533.
10. *Peuvrel L., Saint-Jean M., Quereux G. és mtsai.*: 5-fluorouracil chemowraps for the treatment of multiple actinic keratoses. *Eur J Dermatol.* (2017) 27 (6), 635-640.
11. *Schon M. P., Schon M.*: Imiquimod: mode of action. *Br J Dermatol.* (2007) 157 Suppl 28-13.
12. *Schulze H. J., Cribrier B., Requena L. és mtsai.*: Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from a randomized vehicle-controlled phase III study in Europe. *Br J Dermatol.* (2005) 152 (5), 939-947.
13. *Quirk C., Gebauer K., De'Ambrosio B. és mtsai.*: Sustained clearance of superficial basal cell carcinomas treated with imiquimod cream 5%: results of a prospective 5-year study. *Cutis.* (2010) 85 (6), 318-324.
14. *Vidal D., Matias-Guiu X., Alomar A.*: Open study of the efficacy and mechanism of action of topical imiquimod in basal cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol.* (2004) 29 (5), 518-525.
15. *Rowe D. E., Carroll R. J., Day C. L. Jr.*: Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol.* (1989) 15 (3), 315-328.
16. *Rowe D. E., Carroll R. J., Day C. L. Jr.*: Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol.* (1989) 15 (4), 424-431.
17. *Mirza F. N., Khatri K. A.*: The use of lasers in the treatment of skin cancer: A review. *J Cosmet Laser Ther.* (2017) 19 (8), 451-458.
18. *Smucler R., Vlk M.*: Combination of Er:YAG laser and photodynamic therapy in the treatment of nodular basal cell carcinoma. *Lasers Surg Med.* (2008) 40 (2), 153-158.
19. *Soleymani T., Abrouk M., Kelly K. M.*: An Analysis of Laser Therapy for the Treatment of Nonmelanoma Skin Cancer. *Dermatol Surg.* (2017) 43 (5), 615-624.
20. *Gaal M., Gyulai R., Baltas E. és mtsai.*: Fotodinamiás terápia a dermatoonkológiában [Photodynamic therapy in dermatooncology]. *Orv Hetil.* (2007) 148 (47), 2227-2233.
21. *Morton C. A., Szeimies R. M., Sidoroff A. és mtsai.*: European guidelines for topical photodynamic therapy part I: treatment delivery and current indications - actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2013) 27 (5), 536-544.
22. *Gaal M., Otrosinka S., Baltas E. és mtsai.*: Photodynamic therapy of non-melanoma skin cancer with methyl aminolaevulinate is associated with less pain than with aminolaevulinic acid. *Acta Derm Venereol.* (2012) 92 (2), 173-175.
23. *Sekulic A., Migden M. R., Oro A. E. és mtsai.*: Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* (2012) 366 (23), 2171-2179.
24. *Migden M. R., Guminski A., Gutzmer R. és mtsai.*: Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol.* (2015) 16 (6), 716-728.
25. *Odom D., Mladsı D., Purser M. és mtsai.*: A Matching-Adjusted Indirect Comparison of Sonidegib and Vismodegib in Advanced Basal Cell Carcinoma. *J Skin Cancer.* (2017) 20176121760
26. *Ally M. S., Tang J. Y., Lindgren J. és mtsai.*: Effect of Calcium Channel Blockade on Vismodegib-Induced Muscle Cramps. *JAMA Dermatol.* (2015) 151 (10), 1132-1134.
27. *Yang Y. W., Macdonald J. B., Nelson S. A. és mtsai.*: Treatment of vismodegib-associated muscle cramps with cyclobenzaprine: A retrospective review. *J Am Acad Dermatol.* (2017) 77 (6), 1170-1172.
28. *Yuan J. T., Tello T. L., Hultman C. és mtsai.*: Medical marijuana for the treatment of vismodegib-related muscle spasm. *JAAD Case Rep.* (2017) 3 (5), 438-440.
29. *Macdonald J. B., Macdonald B., Golitz L. E. és mtsai.*: Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part II: Inhibitors of intracellular molecular signaling pathways. *J Am Acad Dermatol.* (2015) 72 (2), 221-236.
30. *Macdonald J. B., Macdonald B., Golitz L. E. és mtsai.*: Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part I: Inhibitors of the cellular membrane. *J Am Acad Dermatol.* (2015) 72 (2), 203-218.
31. *Binns W., James L. F., Shupe J. L. és mtsai.*: A CONGENITAL CYCLOPIAN-TYPE MALFORMATION IN LAMBS INDUCED BY MATERNAL INGESTION OF A RANGE PLANT, VERATRUM CALIFORNICUM. *Am J Vet Res.* (1963) 241164-1175.
32. *Wicking C., McGlinn E.*: The role of hedgehog signalling in tumorigenesis. *Cancer Lett.* (2001) 173 (1), 1-7.
33. *Taipale J., Beachy P. A.*: The Hedgehog and Wnt signalling pathways in cancer. *Nature.* (2001) 411 (6835), 349-354.
34. *Marty M., Sersa G., Garbay J. R. és mtsai.*: Electrochemotherapy - An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. *Ejc Supplements.* (2006) 4 (11), 3-13.
35. *Kis E., Baltas E., Kinyo A. és mtsai.*: Successful treatment of multiple basaliomas with bleomycin-based electrochemotherapy: a case series of three patients with Gorlin-Goltz syndrome. *Acta Derm Venereol.* (2012) 92 (6), 648-651.
36. *Baltas E., Kis E., Nagy N. és mtsai.*: Electrochemotherapy for Non-melanoma Skin Cancer in a Child with Xeroderma Pigmentosum-C. *Acta Derm Venereol.* (2017)
37. *Ikegawa S., Saida T., Obayashi H. és mtsai.*: Cisplatin combination chemotherapy in squamous cell carcinoma and adenoid cystic carcinoma of the skin. *J Dermatol.* (1989) 16 (3), 227-230.
38. *Khansur T., Kennedy A.*: Cisplatin and 5-fluorouracil for advanced locoregional and metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer.* (1991) 67 (8), 2030-2032.
39. *Hoff P. M., Ansari R., Batist G. és mtsai.*: Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* (2001) 19 (8), 2282-2292.
40. *Bauman J. E., Eaton K. D., Martins R. G.*: Treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the skin with cetuximab. *Arch Dermatol.* (2007) 143 (7), 889-892.

41. *Maubec E., Petrow P., Scheer-Senyarich I. és mtsai.*: Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol.* (2011) 29 (25), 3419-3426.
42. *Giralt J., Trigo J., Nuyts S. és mtsai.*: Panitumumab plus radiotherapy versus chemoradiotherapy in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-2): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* (2015) 16 (2), 221-232.
43. *Engelhardt C., Curiel-Lewandrowski C., Warneke J. és mtsai.*: Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma responding to erlotinib therapy. *J Am Acad Dermatol.* (2011) 65 (1), 237-238.
44. *Stewart J. S., Cohen E. E., Licitra L. és mtsai.*: Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. *J Clin Oncol.* (2009) 27 (11), 1864-1871.
45. *Blum V., Muller B., Hofer S. és mtsai.*: Nivolumab for recurrent cutaneous squamous cell carcinoma: three cases. *Eur J Dermatol.* (2018) 28 (1), 78-81.
46. *Degache E., Crochet J., Simon N. és mtsai.*: Major response to pembrolizumab in two patients with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2018) 32 (7), e257-e258
47. *Day F., Kumar M., Fenton L. és mtsai.*: Durable Response of Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Skin to Ipilimumab Immunotherapy. *J Immunother.* (2017) 40 (1), 36-38.
48. *Migden M. R., Rischin D., Schmults C. D. és mtsai.*: PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* (2018) 379 (4), 341-351.

Érkezett: 2018. 09. 26.

Közlésre elfogadva: 2018. 10. 01.

HAZAI HÍREK

2018. szeptember 3-án a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikáján a „Dr. Földvári Ferenc Alapítvány” kuratóriuma, az Alapítvány korábbi díjazottjai, a klinika munkatársai részvételével Dr. Földvári Ferenc professzor születésnapját ünnepséggel megtartotta.

Az 1981-től működő Alapítvány célja a Klinikán dolgozó, az Alapítvány követelményeinek megfelelő fiatal klinikai szakorvos évenkénti díjazása. A díjat a klinikai tanszékvezető javaslatára a Kuratórium döntése alapján évente a névadó születésnapján adják át.

Az Alapítvány ez évi díjazottja *dr. Bánvölgyi András*, klinikai szakorvos.

2018. szeptember 3.

Prof. Dr. Temesvári Erzsébet
egyetemi tanár,
az Alapítvány képviselője



HAZAI HÍREK

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztőbizottsága a lap

2017. évi Nívódíját

az alábbi közleményeknek ítélte:

Legjobb kísérletes munka

*Szentkereszty-Kovács Zita dr., Lovászi Marianna, Zatik Zita dr., Duró Edina,
Kovács Dóra dr., Törőcsik Dániel dr.:*

Perspektívák a faggyúmirigy kutatásban
(93. évf. 3. szám 126-135. old.)

Legjobb összefoglaló munka

Gergely László Hunor dr., Mihalik Noémi dr., Sárdy Miklós dr.:

A bőr mikrobiom szerepe atopiás dermatitisben
(93. évf. 5. szám 202-208. old.)

Legjobb kazuisztika

*Ábrahám Rita dr., Varga Erika dr., Tóth Molnár Edit dr., Kemény Lajos dr.,
Csoma Zsanett Renáta dr.:*

Multiplex juvenilis xanthogranuloma
(93. évf. 6. szám 291-294 old.)

Legjobb terápiás közlemény

Lengyel Zsuzsanna dr., Baltás Eszter dr., Gyulai Rolland dr.:

Gyógyítható lesz-e a melanoma? Perspektívák a melanoma kezelésében
(93. évf. 4. szám 179-184. old.)

Útmutató szerzőinknek a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlébe írott közleményekhez

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle célja a dermo-venerológia és kozmetológia területeinek fejlesztése, a tudományág módszertanának terjesztése, a tudományág hazai és külföldi eredményeinek ismertetése, a tudományos eredmények gyakorlati felhasználásának elősegítése, a magyar kutatási eredmények minél szélesebb körű megismertetése belföldön és külföldön egyaránt, a hazai és nemzetközi dermatológusok tudományos ismereteinek bővítése és orvostikai nevelése.

Kérjük szerzőinket, hogy a szerkesztőség és a nyomda munkájának megkönnyítése érdekében a kézirat szerkesztését a következő irányelvek szerint végezzék:

A publikálás feltétele, hogy a cikket korábban nem jelentették meg, a kézirat benyújtását az összes szerző jóváhagyta, a közlemény a Helsinkii deklaráció (1975, revízió 2008) előírásait nem sérti.

Ezenkívül összeférhetetlenségi nyilatkozatot, beleegyező nyilatkozatot, és állatkísérletekkel kapcsolatos nyilatkozatot minden közleményhez kérünk mellékelni.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti, a beküldött kéziratok egy peer review eljárás mennek keresztül.

Az első oldalon sorrendben a következők szerepeljenek:

- a dolgozat magyar nyelvű címe (legyen rövid és fedje a tartalmát),
- a dolgozat angol nyelvű címe,
- a szerzők teljes neve, felső index hozzárendelésével a nevek alatt az intézmény/intézet pontos megnevezése, város megjelölésével, valamint a levelező szerzőnél név és az e-mail cím, Például: **SZERZŐ NEVE DR.-rel vagy nélkül**¹ Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹;
- az intézet-, illetve osztályvezető a kéziratot kézírással lát-tamozza,
- magyar nyelvű összefoglaló,
- kulcsszavak (max. 4-6).
- Levelező szerző: név
- e-mail: levelezoszerzo.neve@email.hu

A kézirat 2. oldala tartalmazza az angol nyelvű összefoglalást és kulcsszavakat, szintén 4-6 szóval.

Mind a magyar, mind az angol nyelvű kulcsszavak megadása a MeSH (Medical Subject Headings) szótár alapján történjen.

Az összefoglalók többes szám 3. személy használatával írójának és tartalmazzák a közlemény célját, a vizsgálati adatokat, az eredményt és a megbeszélést, értelemszerűen, pontosan kivonatolva. A leütés-szám az angol és magyar absztrakt esetében is minimum 600, maximum 750 leütés legyen

A kézirat 3. oldalától kezdődik a közlemény szövege. A kézirat A/4 méretű papírra, egyoldalas gépeléssel, kettes sortávolsággal, oldalszámozva, egy sorban kb. 60-80 leütéssel, egy oldalon 28-30 gépelt sorral készül. A dőltbetűs kiemelések (kurzív): a szerzők nevei, az ábrákra és a táblázatokra történő hivatkozások a kéziratban egyszer húzandók alá, a félkövér szedést kétszeri aláhúzás jelöli. Ha a word fájlban küldött kéziratban alkalmazzák a dőlt betűs és a félkövér kiemeléseket, a külön jelölés nem szükséges. Az apró betűs (petit) szedésre szánt szövegrészek is kettes sortávolságúak és a szöveg bal oldalán vonallal jelöltek.

A kézirat terjedelme: referátumnál, összefoglalónál 10-20 oldalt, eredeti közleménynél 10-15 oldalt, kazuisztika, terápiás közlemény esetén 20 oldalt nem meghaladó terjedelmű.

A dolgozatban lehetőleg a szokásos tagolás alkalmazása javasolt. A dolgozat *bevezetése* exponálja a kézirat tárgyát, az *anyag és módszer* fejezetben az alkalmazott módszereket olyan mértékig kell részletezni, hogy az reprodukálható legyen. Az *eredmények* között csak a lényeges adatokat szükséges felsorolni. A *megbeszélés* alfejezet akkor indokolt, ha megvitatható anyag van. A *köszönetnyilvánítás* a dolgozat szövege és az *irodalomjegyzék* közé kerül *petit* jelzéssel.

Az *irodalomjegyzék* (IRODALOM) külön oldalon, folytatott oldalszámozással a szerzők neve, az idézett cikk címe, a folyóirat nemzetközi rövidítése (National Library of Medicine's Title Abbreviation/NLM katalógus <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/>), megjelenés éve, kötetszám és oldalszám (-tól, -ig) adatokat tartalmazza. Háromnál több szerző esetén, az első három szerző neve után „*mtsai.*” rövidítés alkalmazandó.

Hivatkozásminták:

1. *Folyóirat:*

Meneton P., Jeunemaitre X., de Wardener H. E., MacGregor G. A.: Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev.* (2005) 85(2), 679-715.

2. *Könyv:*

Eyre H. J., Lange D. P., Morris L. B.: Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; (2002) 768 p.

3. *Internetes megjelenés:*

Kaul S., Diamond G. A.: Good enough: a primer on the analysis and interpretation of non-inferiority trials. *Ann Intern Med* [Internet]. 2006 Jul 4 [cited 2007 Jan 4];145(1):62-9. Available from: <http://www.annals.org/cgi/reprint/145/1/62.pdf>.

A *táblázatokat, ábrákat* külön lapra, hátoldalán a szerző nevének, közlemény címének és az elhelyezés jelzésére szolgáló nyílra a bejelölésével kérjük elkészíteni és **külön JPG fájl** formátumban is kérjük megküldeni. Az ábraaláírás külön lapra írandó, az ábraszöveg legyen rövid. Az ábrák és a táblázatok helyét minden esetben a margón, vagy a szövegben kérjük jelölni. Csak igen jó minőségű fotók, ábrák közlése lehetséges, tekintettel az Interneten való megjelenésre. Az ábrákat lektorhoz való küldés előtt a szerkesztőbizottság több tagja véleményezi. Betegek fotójának közlése előtt minden esetben szükséges a beteg írásbeli beleegyezése, melyet a kéziratral együtt kérünk mellékelni. A felismerhetőség elkerülésére szemek takarása kötelező, a szövegben a monogramok jelölése is kerüendő. Korábban már közölt ábra, kép csak a szerző és a kiadó engedélye esetén közzelhető a forrás megjelölésével.

A dolgozatban kerüendő az idegen szavak halmozása. A rövidítéseket első használatkor zárójelben javasolt megadni. Nem alkalmazható rövidítés a címben és az összefoglalásban.

Az egységes helyesírás érdekében az Orvosi Helyesírás Szótár (Akadémia Kiadó, 1992.) által ajánlott írásmód az irányadó.

A kéziratokra vonatkozó irányelvek a „szponzorált” közleményekre is érvényesek.

A szerzőktől kérjük, hogy a nyomtatott kézirat mellett a kéziratokat elektronikus úton (E-mail, CD) is juttassák el a szerkesztőségbe, a levelező szerző e-mail címének feltüntetésével.

Klinikai fotókat csak a csatolt betegbeleegyező nyilatkozattal tudunk közzélni.

A lapban megjelent közlemények idézésekor használt rövidítésre a Bőrgyógy. Vener. Szle. helyett BVSZ javasolt.

Kéréseink figyelembevételével megtakarítható a kézirat visszaküldése és a nyomdai kívánalmakat kielégítő átirás, valamint ezzel rövidülhet az átfutási idő is.

Szerkesztőség címe:
1085 Budapest, Mária u. 41.

KONGRESSZUSI NAPTÁR 2018–2109

Magyar Dermatológiai Társulat 91. Nagygyűlése – Dermatológiai Továbbképző Tanfolyam és XVII. Dermato-Pharma Kiállítás

Rendezvény időpontja: 2018.11.29-12.01

Helyszín: Budapest

Információ: <http://www.convention.hu>

GA³LEN Global Urticaria Forum (GUF 2018)

Rendezvény időpontja: 2018.12.05.-06.

Helyszín: Berlin

Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings>

ISCG 12th World Congress

Rendezvény időpontja: 2019.01.29-30.

Helyszín: Orlando, Florida

Információ: <https://iscgconference.com>

4th European Congress on Tattoo and Pigment Research (ECTP 2019)

Rendezvény időpontja: 2019.03.26.-28.

Helyszín: Bern

Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings>

BőrAkadémia

Rendezvény időpontja: 2019. 04.04-06.

Helyszín: Budapest, Hotel Hélia

Információ: <http://www.convention.hu>

15th EADO CONGRESS

Rendezvény időpontja: 2019.04.24-27.

Helyszín: Párizs

Információ: <http://www.eadoparis2019.com>

SPIN 2019

Rendezvény időpontja: 2019.04.25-27.

Helyszín: Párizs

Információ: <https://www.spin2019.com>

77th Annual SID Meeting

Rendezvény időpontja: 2019.05.08-11.

Helyszín: Chicago

Információ: <https://www.sidnet.org>

GyermekbőrBARÁT Kongresszus

Rendezvény időpontja: 2019.05.17-18.

Helyszín: Budapest, Danubius Hotel Margitsziget

Információ: <http://www.convention.hu>

MH-EK Honvédkórház Bőrgyógyászati Osztályának jubileumi rendezvénye

Rendezvény időpontja: 2019.05.24.

Helyszín: Budapest

Információ: <http://www.honvedkorhaz.hu/akkreditált szak-képzések>; várható közzététel 2019. január

Kozmetológiai Kongresszus

Rendezvény időpontja: 2019.06.20-22.

Helyszín: Budapest, Radisson Blu Béke Hotel

Információ: <http://www.convention.hu>

49th ANNUAL ESDR MEETING

Rendezvény időpontja: 2019.09.18-21.

Helyszín: Bordeaux

Információ: <http://www.esdr.org>

44th ANNUAL JSID MEETING

Rendezvény időpontja: 2019.11.08-10.

Helyszín: Aomori, Japan

Információ: <http://www.jsid.org/en/meeting.html>

EADV Training courses for residents 2019

Információ: <https://www.eadv.org/eadv-school/list/resident>

Body Modifications

Rendezvény időpontja: 2019.01.24-26.

Helyszín: Brussels

Hidradenitis Suppurativa / Acne Inversa

Rendezvény időpontja: 2019.02.04-05.

Helyszín: Wroclaw

Paediatric Dermatology

Rendezvény időpontja: 2019.02.08-10.

Helyszín: Barcelona

EADV Training courses for specialists 2019

Információ: <https://www.eadv.org/eadv-school/list/specialist>

Body Modifications

Rendezvény időpontja: 2019.01.24-26.

Helyszín: Brussels

Hidradenitis Suppurativa / Acne Inversa

Rendezvény időpontja: 2019.02.04-05.

Helyszín: Wroclaw

Paediatric Dermatology

Rendezvény időpontja: 2019.02.08-10.

Helyszín: Barcelona

Cosmetics

Rendezvény időpontja: 2019.02.23-24.

Helyszín: London

Peelings from A - Z

Rendezvény időpontja: 2019.03.15-17.

Helyszín: Athén

Surgery on Cadavers

Rendezvény időpontja: 2019.03.15-14.

Helyszín: Verona