

## 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.<sup>1\*</sup>, BALTÁS ESZTER DR.<sup>2\*</sup>, ÓCSAI HENRIETTE DR.<sup>2,3</sup>, KIS ERIKA DR.<sup>2</sup>, TÓTH-MOLNÁR EDIT DR.<sup>4</sup>, GYULAI ROLLAND DR.<sup>1</sup>, OLÁH JUDIT DR.<sup>2</sup>  
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Pécs<sup>1</sup>,  
Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged<sup>2</sup>,  
Békés Megyei Központi Kórház Pándy Kálmán Tagkórház, Gyula<sup>3</sup>; Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Szeged<sup>4</sup>

#### 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 bázisterápiájának. 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 szükségesszerű 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 keratosisok 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 sebészeti 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 sebészeti kiemelését 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 sebészeti 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 keratosisok (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-módszító, 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 keratosis és a superficiális basalioma (12). Az Imiquimod krém eltérő dozírozás mellett alkalmazható a három indikációban. Basaliomában heti 5 alkalommal 6 héten át, aktinikus keratosisok kezelésében heti 3 alkalommal 4 héten keresztül javasolt a kezelés. Aktinikus keratosisoknál 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 keratosisok mellett elsősorban a felszínes típusú basaliomák kezelésére javasolják az imiquimod 5% krém használatát (1).

Az aktinikus keratosis kezelésében számos lokális készítmény van törzskönyveztetve, 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).

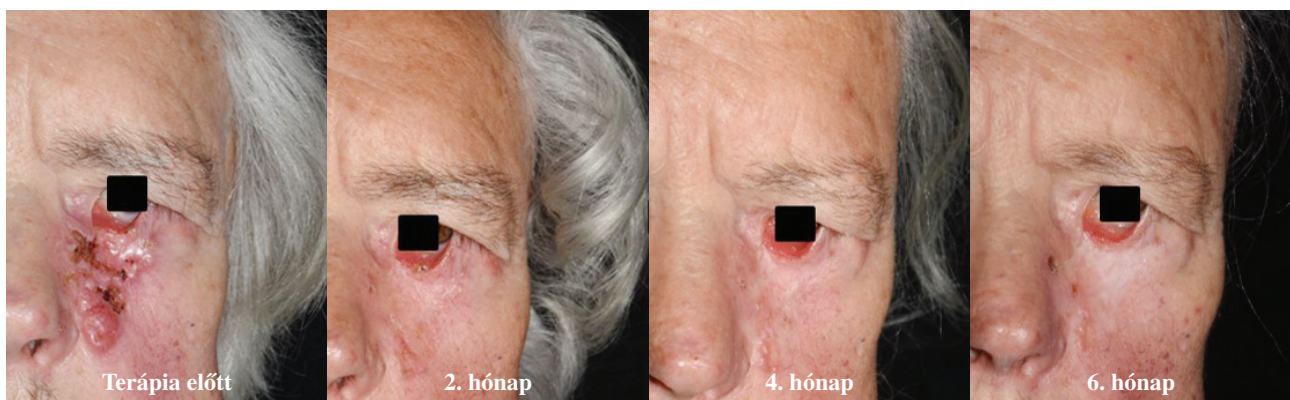
A PDT során a lokálisan alkalmazott fényérzékenyítő anyag meghatározott hullámhosszúságú fény hatására aktiválódik, reaktív oxigéngyökök keletkeznek, melyek a gyorsan osztódó célsejtekre sejtölő hatással bírnak. Ezen kívül leírták a módszer proinflammatorikus, gyulladáscsökkentő valamint immunmoduláló 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

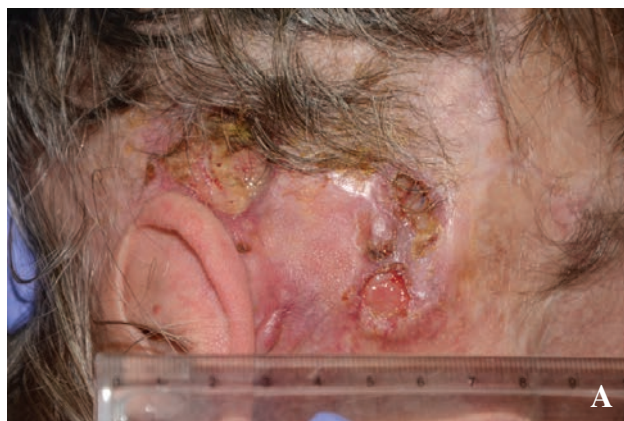
#### Az előrehaladott és metasztatikus basalioma gyógyszeres kezelése

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 zavarról, 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 szerkesztők a 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 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 sebési 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 elégtő, 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 törzskönyvezett. 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 műtethetővé 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 másodvonalon 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 sebési beavatkozásokkal. Bár számos új, ígéretes gyógyszer van a horizonton, jelenleg a metasztatikus cutan laphámcarcinoma esetében hatékony törzskönyvezett gyógymód nem áll rendelkezésünkre.

## **Összefoglalás**

A nem-melanoma típusú bőrrákok gyógyszeres kezelésének kellékára jelentősen bővült az utóbbi néhány évben. Mind a lokális kezelések, mind a szisztémás terápiák jelentős változást hoztak a sebési 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 tartsuk 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., Mladi 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

