

## Az elmúlt húsz év kihívásai és előrelépései dermatoonkológiai centrumunkban\*

### Advances and challenges of the past twenty years in our dermatooncological center\*\*

BALTÁS ESZTER DR.<sup>1#</sup>, ÓCSAI HENRIETTE DR.<sup>1,3#</sup>, CSÁNYI ILDIKÓ DR.<sup>1</sup>,  
VARGA ANITA DR.<sup>1</sup>, OLÁH JUDIT DR.<sup>1,2</sup>, AZ ONKOTEAM NEVÉBEN\*\*\*

AZ ONKOTEAM TAGJAI\*\*\*:

PATOLÓGIA: KOROM IRMA DR., VARGA ERIKA DR., NÉMETH ISTVÁN DR.

SEBÉSZET: KIS ERIKA DR., VARGA JÁNOS DR., MOHOS GÁBOR DR.,

BENDE BALÁZS DR., KOCSIS ÁDÁM DR., VARGA ÁKOS DR., VASS GÁBOR DR.

BŐRGYÓGYÁSZAT: NEMES EDINA DR., HÁNIS CSILLA DR., ÁGOSTON DÓRA DR.,

RÓZSA PETRA DR., KOVÁCS NÓRA DR.

SUGÁRTERÁPIA: HIDEGHÉTY KATALIN DR., KELEMEN GYÖNGYI DR., BORZÁSI EMŐKE DR.

SEBÉSZET: TÓTH-MOLNÁR EDIT DR., POLGÁR NÓRA DR., VASS ATTILA DR.

ARC- ÉS ÁLLCSONT SEBÉSZET: PACZONA RÓBERT DR.

RADIOLÓGIA: NAGY ANDRÁS DR., BERÉNYI ZSOLT DR.

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,

Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged<sup>1</sup>

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Onkoterápiás Klinika, Szeged<sup>2</sup>

Békés Megyei Központi Kórház Pándy Kálmán Kórház Dermatológia, Gyula<sup>3</sup>

\* A dolgozattal Kemény Lajos professzor urat 19. tanszékvezetői jubileumán köszöntjük

\*\* On the occasion of 19-year chairmanship of Prof Lajos Kemény

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők a jelen munkában célul tűzték ki összefoglalni azokat az előrelépéseket és kihívásokat, melyek az onkodermatológiai munkacsoport elmúlt két évtizedes tevékenységét jellemezték. A primer és a szekunder prevenció területén az érdeklődés középpontjában a melanoma időben történő felismerése, a betegség ritka típusainak pontosabb megismerése, valamint a népesség bőrrákkal kapcsolatos ismereteinek és fényvédelmi szokásainak javítása álltak. A terciér prevenció területén a molekulárisan célzott kezelés és az immunterápia megjelenése nagy áttörést jelentettek. Az új lehetőségek és a szemléletváltozás azt eredményezték, hogy napjainkban jóval magasabb arányban, jó életminőségben töltött túléléssel tudjuk kezelni a bőrdaganatos betegeinket klinikánkon, összemérhetően más európai központokkal.

#### Kulcsszavak:

prevenció – korai felismerés – fényvédelem

#### SUMMARY

In the recent work, the authors provide an overview of the significant advances and challenges during the last two decades of the activities of the oncodermatology working group. In the field of the primary and secondary prevention, the focus of interest was the early recognition of melanoma, a more precise understanding of the rare types of the disease, and an improvement of the population's skin cancer-related knowledge and sun protection habits. In the field of tertiary prevention, the emergence of targeted and immunotherapy represented a major breakthrough. The new opportunities and the change in attitude have resulted in the fact, that nowadays we can treat our skin cancer patients with improved survival rate and better quality of life, comparable to other European centers.

#### Key words:

prevention – early detection – photoprotection

Az elmúlt közel két évtized számos pozitív változást hozott a dermatonkológiában világszerte, így hazánkban is. Az ezredforduló körüli időszakban a bőrdaganatok eredményes kezelésének alappillérei a korai felismerés és a minél hamarabb elvégzett korrekt sebészeti ellátás voltak. Munkacsoportunk érdeklődésének egyik fő területe ebben az időszakban a bőrdaganatok időben történő felismerését elősegítő tényezők megismerése volt a különböző melanoma altípusokban. Ezen a nyomvonalon haladva Klinikánkon ebben az időszakban igyekeztünk a korai diagnosztika megvalósítása érdekében a primer festékes és nem pigmentált bőrdaganatok dermatoszkópos diagnosztikáját, ezen belül a digitális dermatoszkópiát alkalmazni és oktatását integrálni a szakorvosképzésbe (1). Nemcsak a klinikai diagnosztika fejlesztését valósítottuk meg, hanem bevezettük az *in vivo* konfokális mikroszkópiát is, mely nagyban segíti a differenciál diagnosztikai problémák megválaszolását a klinikai gyakorlatban (2).

A sebészi kezelés során világszerte rutinszerűvé vált ebben az időszakban melanómában az őrszem nyirokcsomó biopszia végzése is, melynek hazai bevezetésében és oktatásában onkoteamünk sebész tagjai úttörő szerepet vállaltak. Munkánk fókuszát képezte továbbá a különböző ismeretterjesztő és szűrőprogramok szervezése is, melynek nyomán munkacsoportunk vezetésével szélesedett Országos Melanoma Nappá, majd 2009-től az Euromelanoma program részévé ez a napjainkban is népszerű és eredményes prevenció aktivitás. A kemoterápiás kezelések eredménytelensége miatt kerestünk gyakorlati megoldást a melanómás betegek életminőségét jelentősen rontó, sebészileg nem kezelhető bőrátétek kezelésében (3). Az elektrokemoterápiás kezelések hazai elindításával nagy lépést tettünk ezen a téren. Az eredeti gondolatot túllépve, számos új indikációban, így multiplex hámeredetű bőrdaganatokban, nehezen kezelhető szarkómák és genodermatózisok kezelésében is bevezettük e terápiás modalitást (4, 5). Egy kisded esetében, veleszületett mikrocsisztás limfangióma következtében kialakult óriás szövetburjánzást sikerült szép eredménnyel megszüntetni elektrokemoterápiával, elsőként a világon. Az elmúlt néhány évben örömteli változásokat éltünk meg a metasztatikus melanóma, valamint a hámeredetű bőrdaganatok, így a Merkel sejtes karcinóma, a laphám- és a bazocelluláris karcinóma célzott és immunonkológiai gyógyszeres kezelésében. Klinikai vizsgálatokban való részvétellel is igyekeztünk betegeink számára mihamarabb elérhetővé tenni az innovatív terápiákat. A korai, hám eredetű bőrdaganatok kezelésében hazánkban elsőként vezettük be a mesterséges vagy természetes napfényel végzett fotodinamias kezelést, melyet azóta rutinszerűen alkalmazunk a napi gyakorlatban (6-8).

Jelen munkában célul tűztük ki összefoglalni azokat az előrelépéseket és publikációkat, melyek onkodermatológiai munkacsoportunk elmúlt két évtizedes tevékenysége során napvilágot láttak. Tekintettel arra, hogy az elektrokemoterápia témában másik közlemény is megjelenik e számban, illetve hogy a bőrdaganatok ellátásával kapcsolatos szemléletváltozással kapcsolatosan több, részletes összefoglalót jelentettünk meg az elmúlt években, így ebben

a cikkben érintőlegesen foglalkozunk ezekkel a témákkal (9-12). Jelen írásunkban főként a bőronkológiai ellátásban a prevenció különböző szintjein jelentkező kihívások kapcsán elvégzett munkáinkra helyeztük a hangsúlyt.

## A bőrdaganatok primer és szekunder prevenciójával kapcsolatos vizsgálataink

Munkacsoportunk célkitűzései a primer és a szekunder prevenció területén a melanóma időben történő felismerését befolyásoló tényezők feltárása, a betegség ritka típusainak jellemzése, valamint a fényvédelmi szokások felmérése voltak.

### A melanóma korai felfedezését befolyásoló tényezők

Nemzetközi kollaborációban közel 900 beteg esetében vizsgáltuk a melanóma korai felismerését (Breslow:  $\leq 1$  mm) elősegítő tényezőket egy tíz témakörből álló kérdőív segítségével (13-15). Az amerikai ( $n=556$ ) és a görög ( $n=202$ ) betegeknél a korai felismerést elősegítő tényezők a nem noduláris melanóma típus és a női nem voltak. Míg az amerikai betegeknél a végtagi vagy törzsi lokalizáció, a hatvan év alatti életkor és a magasabb iskolai végzettség, addig a görög betegeknél a fej-nyaki és a felső végtagi lokalizáció és a családi állapot járultak hozzá a daganatos betegség időben történő diagnosztizálásához (13, 14). A hazai centrumban ( $n=139$ ) a korai felismerést egyértelműen befolyásoló tényezőként egyedül a betegek prevencióval kapcsolatos attitűdjét azonosítottuk. Akik számára fontos volt a melanómára utaló gyanújelek figyelése a bőrön, azoknál a melanóma időben került felismerésre (15).

Az amerikai és a görög betegeknél a melanóma korai felismerése és a beteg által végzett önvizsgálat között egyértelmű összefüggés adódott (13, 14). Ezzel szemben, bár a szegedi betegek nagy része végzett önvizsgálatot, azonban ez nem eredményezte a melanóma időben történő felismerését (15). Mindezekből azt a következtetést vontuk le, hogy betegeink nem tudják mit kell figyelni a bőrön. Ezt az elképzelést támasztották alá azok az adatok is, mely szerint az amerikai betegek 24%-a, a görög betegek 22%-a, míg a szegedi betegek csupán 4%-a tájékozódott fotóról a melanómáról az önellenőrzést megelőzően (15).

Fontos megállapítás volt, hogy betegeink a kardiovaszkuláris betegségek terén egészségtudatosak, azonban melanóma tekintetében ismereteik hiányosak és még a diagnózis felállítása után sem egyértelmű számukra, hogy súlyos betegségről van szó (15).

Az amerikai betegek körében szignifikánsan nagyobb eséllyel diagnosztizáltak korai melanómát azoknál, akik a diagnózis felállítása előtti évben fizikális vizsgálaton estek át (14). Ez nem érvényesült sem a görög, sem a szegedi betegeknél. Bár betegeink a diagnózis előtti évben rendszeresen részesültek egészségügyi ellátásban, teljes fizikális vizsgálat a betegek csupán egyharmadánál történt, az esetek 50%-ában a beteg vagy a hozzátartozó kérésére (15). Vizsgálatunk alapján elmondhatjuk, hogy a me-

lanóma korai felismerését nagyban elősegíti a tudatosan végzett önvizsgálat, mely hazánkban nem teljesül (13-15). Megemlítendő a betegek pozitív attitűdje e téren, azonban nagy szükség van az ismereteik bővítését célzó intézkedésekre. Alarmizáló megfigyelésünk volt az egészségügyi ellátó rendszer tekintetében, hogy a fizikális vizsgálat és a bőrrák prevenciójával kapcsolatos kommunikáció nem része az ellátásnak (15). Ezen tapasztalatokat a későbbiekben beépítettük a bőrrákkal kapcsolatos prevenció stratégiánkba.

### **A korai felfedezés a melanóma ritka altípusaiban**

A noduláris altípus a melanómák 10-30%-áért felelős, azonban a betegség mortalitásához közel 40%-ban járul hozzá. Noduláris melanóma (NM) esetében az irodalom a 2 mm alatti Breslow-féle tumorvastagságot tekinti korai felfedezésnek, melynek magyarázata a tumor fenotípusában, illetve biológiai viselkedésében keresendő. Retrospektív vizsgálatban a 2017-ben diagnosztizált kután melanómák (n=265) mindössze 9%-át alkotta a noduláris altípus. A betegek átlagos életkora 71 év, a Breslow-féle átlagos tumorvastagság 7,39 mm volt. Az NM korai felismerését egyértelműen elősegítő tényezőt nem sikerült azonosítanunk (16). A nemzetközi vizsgálatban korai melanómával (szuperficiálisan terjedő melanóma (SSM): 312 fő, NM: 40 fő) diagnosztizált betegek körében a rendszeresen végzett önvizsgálat SSM esetén elősegítette a korai felismerést, azonban NM esetén nem (17). Mindez arra hívta fel a figyelmet, hogy az NM egy kevésbé ismert melanóma altípus a laikusok körében. Az NM korai felismerését segítő fenotípusos markerek után kutatva 158 noduláris (medián Breslow: 2,94 mm) és 555 szuperficiális (medián Breslow: 0,85 mm) melanómával diagnosztizált beteget hasonlítottunk össze (18). A közönséges és az atípusos anyajegyek jelenlétében és számában nem volt különbség a két melanóma altípussal diagnosztizált betegcsoport között. Az 50 éves életkor felett melanómával diagnosztizált betegek általában kevesebb (20 alatti) anyajeggyel rendelkeztek és ritkább volt bőrükön az atípusos anyajegy, mint az 50 év alatt diagnosztizáltaknál (18). Alcsoport analízisben a vastag noduláris melanómával diagnosztizált betegek vonatkozásában is teljesült ez az összefüggés, míg SSM esetében nem (18). Eredményeink ráirányították a figyelmet a kevesebb anyajeggyel bíró, 50 év feletti egyénekre, akik melanóma – különös tekintettel vastag NM – szempontjából rizikócsoportnak tekintendők.

További vizsgálatunk a kaukázusi bőrtípusban ritkán előforduló, általában igen előrehaladott stádiumban felismert akrális melanóma (AM) részletesebb megismerésére irányult (19). Centrumunkban 1976 és 2016 között közel ötezer kután melanómát diagnosztizáltunk, az esetek 4%-ában igazolódott a tenyér, talp vagy a szubungvális területéről kiinduló AM. A betegek átlagos életkora 66 év, az átlagos Breslow-féle tumorvastagság 3,86 mm volt. Az 5- és a 10-éves teljes túlélés 60,5% illetve 41,6% voltak (19). Független prognosztikai tényezőnek az életkor, a tumorvastagság és a távoli metasztázis bizonyultak. A da-

ganat beteg általi első észlelése és a szövettani diagnózis felállítás között átlagosan 18 hónap telt el. Az akrális melanómával diagnosztizált betegek 16%-a volt szubungvális (SM) kiindulású. A betegek átlagos életkora 67 év, az átlagos Breslow-féle tumorvastagság 4,52 mm volt. A szubungvális és a tenyéri-talpi melanómák között a klinikopatológiai jellemzők és a teljes túlélés tekintetében szignifikáns különbség nem adódott, de tendenciájában a szubungvális melanómás betegek prognózisa rosszabbnak mutatkozott. Ennek hátterében állhat a diagnosztikus késés és/vagy az eltérő genetikai háttér.

Melanoma ritka altípusait illetően megállapítottuk, hogy korai felismerésről NM és AM esetében nem beszélhetünk. Elsőként közöltünk adatokat az AM-ről Kelet-Közép-Európában, azonban a nemzetközi adatokhoz képest betegeinknél a tumorvastagság és a túlélés is kedvezőtlenebbnek bizonyult (19).

### **A COVID-19 pandémia hatása a melanóma korai felismerésére centrumunkban**

A melanóma korai felismerését befolyásoló tényezők a betegek, az egészségügyi környezet és a tumoros betegség sajátosságaiból erednek. Adódhatnak azonban váratlan események, melyek jelentősen befolyásolják a betegségek időben történő felismerését (20-22). A COVID-19 pandémia hatását vizsgáltuk centrumunkban a melanóma malignum előfordulására vonatkozólag a pandémia előtti, illetve a járvány első évében. 2019. március és 2021. március között a kórszövettani leletek áttekintése alapján közel 600 betegnél diagnosztizáltunk melanómát. Azt találtuk, hogy a pandémia első évében a melanómával diagnosztizált betegek száma szignifikánsan csökkent, különös tekintettel a nőknél és a 60-80 év közötti korosztályban. A COVID-19 pandémia első negyedévében, mely a „nagy lezárás” időszakát is magába foglalta, a betegszám a felére csökkent, illetve szignifikánsan csökkent a vékony melanómák száma. Ezzel szemben a pandémia második negyedévében – amikor megkezdődött a járványügyi korlátozások feloldása – a melanómával diagnosztizált betegek száma visszaállt a járvány előtti időszakhoz hasonló értékre, továbbá szignifikánsan vastagabb melanómák kerültek diagnosztizálásra. A pandémia első évében az *in situ* melanómák száma szignifikánsan csökkent, az átlagos Breslow-féle abszolút tumorvastagság ugyanakkor növekvő tendenciát mutatott. Megállapítottuk, hogy centrumunkban – a világirodalmi adatokhoz hasonlóan – a járvány okozta lezárások és a szűrővizsgálatok elmaradása miatt a melanóma ritkábban, de előrehaladottabb stádiumban került diagnosztizálásra (20-23).

### **A fényvédelmi szokások felmérése**

A fényvédelem fontos része a bőrrák elleni primer prevenció aktivitásnak. Kérdőíves vizsgálatban laikusok és egészségügyi dolgozók (összesen 270 fő) fényvédelmi szokásait hasonlítottuk össze. A kitöltők kétharmad része nő volt, mely jól korrelált az irodalmi adatokkal (24). A résztvevők egyharmada a 30-40 év közötti korosztályba

tartozott, melynek jelentős primer prevenció értékét tulajdonítottunk. Remélhetőleg ez a generáció mind a saját, mind a gyermekei életében idejében gondoskodni tud a megfelelő fényvédelmi szokások kialakításáról. Eredményeink alapján a nők szignifikánsan nagyobb hányada volt szolárium használó a férfiakhoz képest (38,95% vs 12,5%). Alarmizáló megfigyelés volt, hogy az egészségügyi dolgozók 41%-a, míg a laikusok 17,36%-a járt rendszeresen szoláriumba. A fényvédő készítményt mindig használók aránya szignifikánsan magasabbnak bizonyult a nőknél, illetve az egészségügyi dolgozóknál.

A résztvevők bőrgyógyászati szűrővizsgálatát is elvégeztük. A vizsgáltak közel 60%-ának kevés anyajegye (25 alatt) volt, csaknem 50%-uk rendelkezett atípusos anyajeggyel, közel 15%-uk 5-nél több atípusos anyajeggyel. A szűrések alkalmával egy pT1a melanoma igazolódott. Megállapítottuk, hogy mind a laikusok, mind az egészségügyi dolgozók körében a bőrtípus és a helytelen fényvédelmi szokások jelentős rizikófaktort jelentenek bőrrák szempontjából. A fényvédelmi magatartás különösen azokban a helyzetekben szuboptimális, amikor hosszabb ideig és nem napozási céllal tartózkodnak a szabadban. Az egészségügyben dolgozók szignifikánsan gyakrabban használtak fényvédőt napozáskor, ugyanakkor nagyobb arányban jártak szoláriumba, mint a laikusok. Fontos megfigyelés volt, hogy az egészségügyben dolgozók nincsenek tisztában a szolárium káros hatásaival (25).

Az orvostanhallgatók képzése és tudása megalapozza a jövő egészségügyi ellátását. Vizsgálatunk során 380 orvostanhallgató fényvédelmi magatartását mértük fel online kérdőív segítségével. A válaszadók kétharmada szenvedett az előző nyáron súlyos napégést, mely egyharmaduknál hólyagokkal is járt. A diákok 12,9%-a járt szoláriumba és 4,2% tartotta egészségesnek a szoláriumozást. A szegedi orvostanhallgatók napozási és fényvédelmi szokások tekintetében nem tértek el a szakirodalomban szereplő külföldi hallgatóktól. Kivétel ez alól az elmúlt nyáron elszendvedett napégés volt, mely tekintetében közel kétszeres számadatot kaptunk a hazai hallgatóknál. Az orvostanhallgatók a fényvédelmi alapfogalmakkal tisztában voltak, de ismereteik nem voltak pontosak a fényvédőkről, valamint a nemzetközi adatokhoz képest szerényebb mértékben ismerték az UV sugárzás káros hatásait. A bőrgyógyászat oktatás pozitív hatásának tudtuk be, hogy a hatodéves hallgatók szignifikánsan kisebb része szenvedett el napégést az előző nyáron, mint az alsóbb évfolyamosok (26). Eredményeink megerősítették, hogy a laikusok mellett nagy szükség van az egészségügyi dolgozók és az orvostanhallgatók fényvédelmi szokásait és ismereteinek javítását célzó intézkedésekre.

### **A bőrrák prevenciójával kapcsolatos aktivitásunk**

Munkacsoportunk prevenció aktivitásának célkitűzései a bőrdaganatokkal kapcsolatos ismeretek bővítése, a fényvédelmi szokások javítása és átfogó szűrővizsgálatok megszervezése voltak.

### **A népesség melanómával kapcsolatos ismereteinek és fényvédelmi szokásainak javítása**

A melanómát irodalmi és saját adatok alapján is leggyakrabban (54%) a betegek fedezik fel (15). Az első lépés az időben történő diagnózis felé vezető betegúton, hogy kellő ismeretek birtokában a beteg ismerje fel a gyanús bőrelváltozást saját magán és érezze szükségét, hogy minél hamarabb orvoshoz forduljon. Számos korábbi vizsgálat foglalkozott azzal, hogy a laikusokat milyen módszerrel lehet hatékonyan oktatni a melanóma korai felismerésére.

A pandémia alatt elvégzett online vizsgálatunk során azt tanulmányoztuk, hogy laikusok képesek-e megkülönböztetni a jó- és a rosszindulatú bőrelváltozásokat fotó alapján (27). Kíváncsiak voltunk arra is, hogy oktatással lehet-e javítani a megítélés hatékonyságán, illetve, hogy milyen módszerrel hatékonyabb az oktatás. Több mint ötezer fő vett részt online kérdőíves vizsgálatunkban. Megállapítottuk, hogy a laikusok intuíciónak és/vagy korábbi ismereteikre támaszkodva képesek felismerni azokat a bőrelváltozásokat, amelyek az egészségre ártalmasak. Legjobban a 30-39 közötti korosztály teljesített, míg leggyengébben a legfiatalabbak (7-10 éves) és a legidősebbek (70-79 év). A nők szignifikánsan jobban ítélték meg a bőrelváltozásokat a férfiaknál. Igazoltuk továbbá, hogy oktatással a bőrelváltozások megítélését fejleszteni lehet. A fotók segítségével történő oktatás (kognitív módszer) hatékonyabb, mintha kiegészítjük egy magyarázó kisfilmmel (kognitív + analitikus módszer) (27).

Klinikánkon 2011 nyarán végzett klinikai vizsgálatunkban legfőbb célkitűzésünk az volt, hogy elektronikus üzenetek segítségével fejlesszük a fényvédelmi szokásokat. 149 egészséges felnőtt önkéntes vett részt vizsgálatunkban. Minden résztvevő részesült szóbeli fényvédelmi tanácsadásban. E mellett az A csoport tagjai (n=50) egyszeri pénzbeli honoráriumot, a B (n=50) és a C csoport (n=49) tagjai két fényvédő krémet (SPF50+) kaptak. A C csoport ezen kívül rendszeresen kapott fényvédelmi tanácsokkal kapcsolatos elektronikus üzeneteket (e-mail, sms), melyben a fényvédő krémek gyakoribb használatára, illetve a napon tartózkodás idejének csökkentésére biztattuk őket. A résztvevők által folyamatosan vezetett életviteli naplók értékelése mellett a három hónapig tartó vizsgálat során három alkalommal végeztünk pszichológiai tesztek (módosított Morisky skála, „Készenlét a változásra skála”), fizikális vizsgálatot, valamint mértük a bőr melanin és eritéma szintjét. Kutatásunk eredményei azt mutatták, hogy a fényvédelemmel kapcsolatos adherencia tudás dimenziójának értékei szignifikánsan magasabbak voltak a motivációs dimenzió értékeinél. A fényvédelemmel kapcsolatos adherencia motivációs értékei szignifikáns összefüggést mutattak a fényvédőkrém gyakoribb használatával és a kevesebb leégéssel. Az elektronikus üzenetekben részesülő csoport tagjai használták leggyakrabban 15 percet meghaladó napon tartózkodáskor a fényvédő krémet, mely különösen a nőknél volt megfigyelhető. Megállapítottuk, hogy a fényvédelmi szo-

kásokat, melyek több tényezőtől tevődnek össze, elektronikus üzenetekkel fejleszteni lehet (28).

### **Az Euromelanoma betegségmegelőzési és szűrőkampány**

A daganatok primer és szekunder prevenciójában főszerepet kapnak a szűrőprogramok. A szervezett, nagyobb népszerűséget érintő rendezvények kiemelkedő lehetőséget nyújtanak a bőr szakorvosi vizsgálatára, valamint az ismeretek bővítésére a témában, esélyt adva arra, hogy a résztvevők figyelmét felhívjuk az elkerülhető rizikófaktorokra (pl. UV-sugárzás), a fényvédelem és az önvizsgálat fontosságára. Munkacsoportunk kezdetben strandszűrőseket szervezett, majd 2007-ben került sor az 1. Országos Melanoma Nap megrendezésére. A mára már 39 országra kiterjedő Euromelanoma kampányhoz Magyarország 2009-ben csatlakozott munkacsoportunk aktív kezdeményezése révén. A rendszerint május hónapban zajló szűrőnapot/hetet különböző médiákban (újság, rádió, tévé, közösségi média) történő felvilágosító kampány előzte meg. Több száz bőrgyógyász önkéntes közreműködése révén a 2009 és 2018. közötti tíz évben az országos aktivitás olyan mértékben nőtt, hogy a szűrésen résztvevők számával az európai listán a hatodik helyre kerültünk. Napjainkban az Euromelanoma szűrőkampány az egyik legjelentősebb betegség megelőzési és szűrőkampány a világon (29). A szűrővizsgálatok során több mint négyszázezer résztvevő által kitöltött kérdőívek adatainak elemzéséből számos tudományos közlemény született. A bőrrák rizikó és a szoláriumhasználat felméréséből született adatokat az egészségpolitikai döntéshozókkal történő tárgyalás során felhasználva mára már számos országban sikerült szabályozni a szoláriumok használatát (29-31).

### **A bőrrák tercier prevenciójával kapcsolatos előrelépések és kihívások**

A tercier prevenció területén a bőrdaganatok kezelésében megjelent adjuváns, neoadjuváns és metasztatikus vonalon alkalmazott célzott- és immunonkológiai készítmények az elmúlt évtizedben javulást hoztak a betegek túlélésében (32). Az új ismeretek és gyógyszerek változást hoztak az ellátási protokollokban (9-11). A radikális sebészi kezelések háttérbe szorultak, azonban a melanoma esetében az őrszem nyirokcsomó biopszia jelentősége felértékelődött. A szentinel nyirokcsomó biopszia elengedhetetlen a betegség stádium besorolásához és az adjuváns kezelés elbírálásához (33, 34). Az új szisztémás kezelésekkal kapcsolatosan a hatékonyság mellett az elmúlt időszakban megtapasztaltuk a rezisztencia kialakulását, melyet további gyógyszerfejlesztésekkel és a kombinációs stratégiákkal (elektrokemoterápia, sugárkezelés, onkolitikus vírus vakcina) próbáltunk javítani. Az utóbbi években nagy áttörést jelentett a molekuláris diagnosztikai módszerek fejlődése, melyek ma már a mindennapi rutin ellátás részét képezik. Alkalmazásukkal lehetővé vált az egyes bőrdaganatok genetikai hátterének feltérképezése, biológiai viselkedésük

jobb megismerése és betegeink számára az individualizált kezelési stratégia kiválasztása. A diagnosztikai és terápiás lehetőségek fejlődése, valamint a szemléletváltozás azt eredményezték, hogy centrumunkban a bőrdaganatban szenvedő betegek ellátását multidiszciplináris onkoteam biztosítja egyénre adaptáltan (11).

### **Immunkapcsolt adverz események**

A dermatoonkológiában az immunterápia megjelenése jelentette az elmúlt évtized egyik legnagyobb átörösét. A szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika onkológiai részlegén jelenleg közel száz beteget kezelünk immunterápiával. A 90%-ot melanóma indikációban, míg a fennmaradó 10%-ot egyéb bőrtumorkban (laphámrák, bazalióma, Merkel sejtes karcinóma, mycosis fungoides) adjuk. Az elmúlt időszak egyik legnagyobb kihívása volt számunkra az immunellenőrző-pont-gátló gyógyszerek új mellékhatás profiljának, az ún. immun-kapcsolt mellékhatásoknak a megismerése, mely világszerte nehézséget jelentett a daganatos betegeket ellátó teamek számára (35).

Míg az immun-kapcsolt bőrgyógyászati adverz események felismerése kézenfekvő volt számunkra, addig talán az egyik legnehezebben felállított diagnózis az első hipofízisz volt, mellyel a korábbi orvosi gyakorlatunkban nagyon ritkán találkoztunk. Az elmúlt egy évben több alkalommal diagnosztizáltuk a betegséget, mely jól példázza, hogy jelenleg a mindennapi rutin részét képezi az aszpecifikus általános tünetekkel és ioneltérésekkel jelentkező betegek ilyen irányú kivizsgálása. Kezelés tekintetében jelentős kihívást jelentett a 3-as súlyossági fokú kolitisz és hepatitisz, mely több esetben szteroidra rezisztensnek bizonyult. Ilyen betegeknél változó sikerrel alkalmaztunk TNF-alfa gátlót, illetve a mikofenolát-mofetil. A váz- illetve a szívmot érintő adverz események ellátása talán az egyik legnagyobb nehézséget jelenti a mai napig számunkra. A mellékhatások kezelésében adott szisztémás szteroiddal kapcsolatos tapasztalatunk, hogy a magas dózisban indított és elhúzódóan leépített szteroid hatása sokszor kedvezőbb a nem kívánt hatás kimenetelére, mint az alacsony dózisban indított és gyors ütemben csökkentett kezelés. Az irodalomban egyelőre vitatott, de saját betegeinknél úgy tűnik, hogy fokozott a rizikó súlyos immunkapcsolt mellékhatás kialakulására adjuváns kezelés esetén. Az immun-kapcsolt kórképek hátterében autoimmun folyamat áll, azonban megfigyeléseink alapján ez nem minden tekintetben egyezik meg az egyes szervek klasszikus autoimmun gyulladással járó kórképeivel. Például az immun-kapcsolt kolitisz akután, rövid idő alatt alakul ki, hiányzik az autoimmun gyulladással járó bélbetegségekre jellemző kronicitás. A látott szövettani kép is eltérést mutat, valamint a szervspecifikus autoimmun betegség kezelésében alkalmazott irányelvek sem alkalmazhatóak automatikusan.

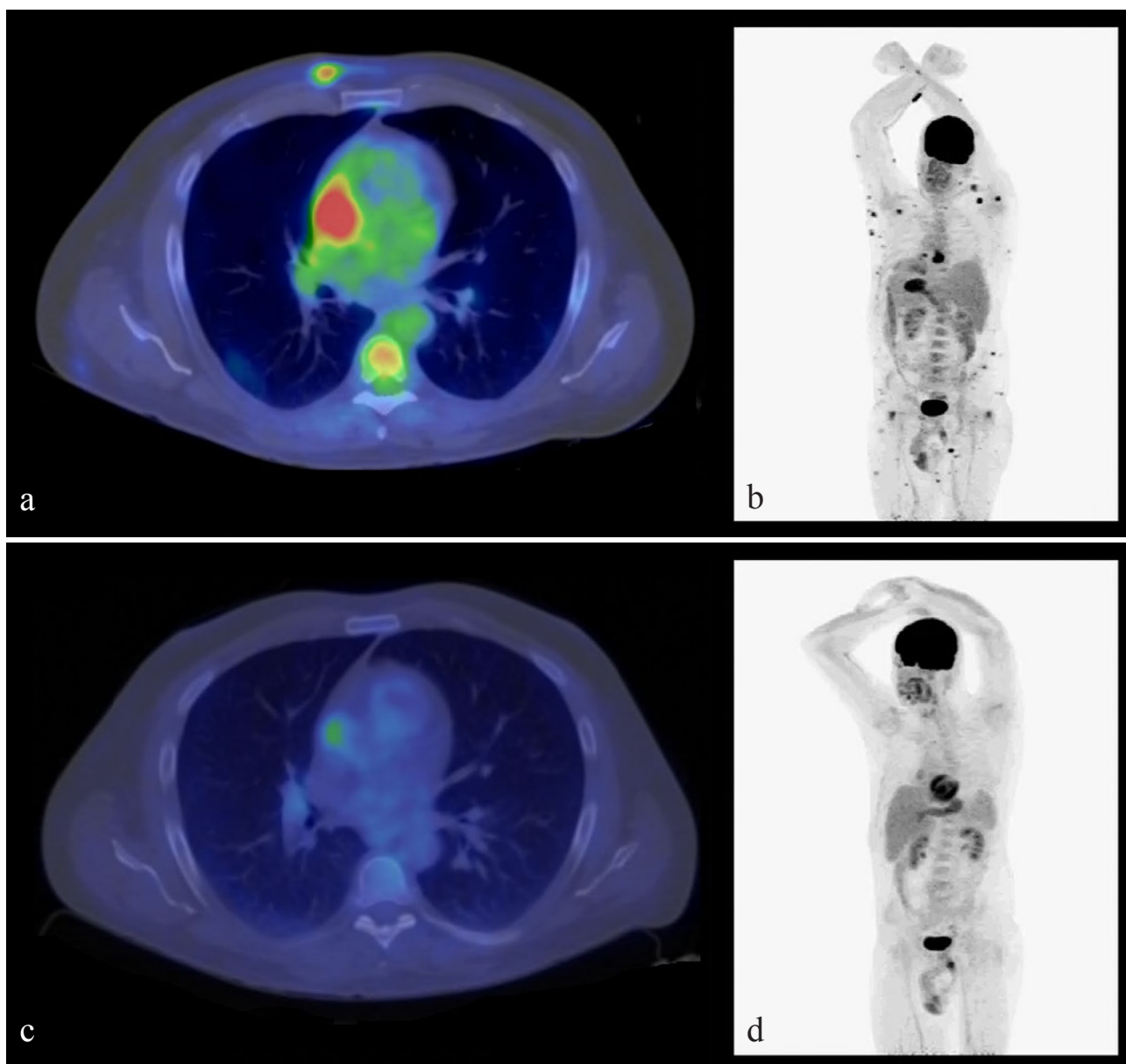
Tapasztalataink alapján az immun-kapcsolt kórképekben való közös gondolkodást nagyban segíti, hogy milyen az adott társszakma immunológiai ismeretei és milyen

a kollégákkal való munkakapcsolat. Ilyen téren nagy előny volt a reumatológus-immunológus kollégákkal való korábbi kiváló együttműködés, melyet napjainkra sikerült kiterjeszteni számos egyéb társszakmára. További kihívás számunkra, hogy az új gyógyszerekről és mellékhatásaikról ne csak a klinikai központokban bírjanak kellő tájékozottsággal a társszakmák illetve, hogy az alap- illetve a sürgősségi ellátásban dolgozó kollégákkal is szoros együttműködést alakítsunk ki e téren. Az új gyógyszeres kezelési lehetőségek mellett a mellékhatások ellátása egyaránt szükségesek ahhoz, hogy olyan komplex eseteket oldjunk meg sikeresen, amelyek menedzselése a korábbi érában elképzelhetetlen volt. Jól példázza ezt 37 éves, központi idegrendszeri, kardiális és számtalan kután áttételt bíró betegünk, akinél kombinált immunterápiát alkalmaztunk. Fenyegető perikardiális tamponád és grade 3-as hipofízitisz megjelenése nehezítették a kezelést, de sikerült tartósan csaknem komplett remissziót elérni (1. a, b, c, d ábra).

## Összefoglalás

Az elmúlt közel két évtized bőronkológiai munkássága eredményeképpen jóval magasabb arányban tudjuk a bőrdaganatos betegeinket jó életminőségben eltöltött túléléssel kezelni Klinikánkon, összemérhetően más európai központokkal. Az immunterápiás kezelések egyre több szolid daganatfészeség kezelésében válnak rutin eljárássá, melynek szerteágazó immunmellékhatásainak felismerésében és ellátásában a dermatoonkológusok tapasztalata támaszt jelent az általános onkológia számára is, növelve ezzel szakmánk presztízsét.

Az elektrokemoterápiás munkacsoport immár számos szakmát csatlakoztatva szép eredményeket ér el és technikailag is fejlődik a Szegedi Tudományegyetemen. Napjainkban májdaganatok, fej-nyaki és emlőrákok, nem operálható nőgyógyászati tumorok palliatív kezelésében is használatos a módszer.



1. a, b, c, d ábra

37 éves melanómás beteg kardiális és kután áttétei a PET-CT képeken a kombinált immunterápiá előtt (a-b.) és a komplett remisszió 3 hónap elteltével (c-d.).

Az új modalitások közül a sztereotaxiás besugárzások, valamint válogatott esetekben a brachyterápiás technika alkalmazása is szorosan integrálódott a bőrdaganatok kezelésébe, mely a szisztémás kezelésekkel kombináltan szintén előre mutató.

Mindezek mellett az elmúlt két évtizedben munkacsoportunk primer és szekunder prevencióval kapcsolatos aktivitása is töretlen volt. Bár egyre hatékonyabb kezelések jelentek meg a bőrgyógyászati onkológiában, vizsgálataink eredményei megerősítették a korai felismerés jelentőségét, melyhez elengedhetetlen mind a laikusok, mind az egészségügyi személyzet ismereteinek bővítése.

#### IRODALOM

1. Oláh J, Gyulai R, Baltás E, és mtsai.: Digitális dermatoscopia és computeres képanalízis jelentősége bőrgyógyászati kórképekben. *BVSZ.* (2004) 80(5) 269-274.
2. Lengyel Zs, Varga E: Konfokális mikroszkópia a bőrgyógyászati gyakorlatban: egyedülálló lehetőség szövettani szintű képalkotásra in vivo nem invazív módon *BVSZ.* (2022) 98(3), 143–150.
3. Kis E, Olah J, Ocsai H, és mtsai.: Electrochemotherapy of cutaneous metastases of melanoma--a case series study and systematic review of the evidence. *Dermatol Surg.* (2011) 37(6), 816-824.
4. Baltás E, Kis E, Nagy N, és mtsai.: Electrochemotherapy for non-melanoma skin cancer in a child with xeroderma pigmentosum. *Acta Dermato-Venerol.* (2017) 97(8), 962-964.
5. Kis E, Baltás E, Kinyó Á, és mtsai.: Successful treatment of multiple basaliomas with bleomycin-based electrochemotherapy: a case series of three patients with gorlin-goltz syndrome. *Acta Dermato Venereol.* (2012) 92(6), 648-651.
6. Ágoston D, Ócsai H, Ignác F, és mtsai.: Új eljárás a nem melanoma típusú bőrdaganatok kezelésében: daylight” fotodinamiás terápia. *Orv Hetil.* (2022) 163(36), 1422-1429.
7. Gaál M, Gyulai R, Baltás E, és mtsai.: Fotodinamiás terápia a dermatoonkológiában. *Orv Hetil.* (2007) 148(47), 2227-2233.
8. Gaál M, Otrosinka S, Baltás E, és mtsai.: Photodynamic therapy of non-melanoma skin cancer with methyl aminolaevulinate is associated with less pain than with aminolaevulinic acid. *Acta Dermato Venereol.* (2012) 92(2), 173-175.
9. Lengyel Zs, Baltás E, Ócsai H, és mtsai.: Aktualitások a nem-melanoma típusú bőrdaganatok helyi kezeléséről és az előrehaladott stádiumú betegnek gyógyszeres terápiájáról. *BVSZ.* (2018) 94(5), 255–261.
10. Baltás E, Lengyel Zs, Gyulai R: Gyógyítható lesz-e a melanoma? Perspektívák a melanoma kezelésében. *BVSZ.* (2017) 93(4), 173–178.
11. Baltás E, Kis E, Korom I, és mtsai.: Új diagnosztikai és kezelési eljárások a dermatoonkológiában. *BVSZ.* (2019) 95(2), 53-58.
12. Ágoston D, Hánis Cs, Ócsai H, és mtsai.: A Merkel sejtes karcinóma multimodális kezelési lehetőségei. *BVSZ.* (2022) 98(5), 240-246.
13. Talaganis JA, Biello K, Plaka M, és mtsai.: Demographic, behavioural and physician-related determinants of early melanoma detection in a low-incidence population. *Br J Dermatol.* (2014) 171(4), 832-838.
14. Swetter SM, Pollitt RA, Johnson TM, és mtsai.: Behavioral determinants of successful early melanoma detection: role of self and physician skin examination. *Cancer.* (2012) 118(15), 3725-3734.
15. Petrovszki I, Csányi I, Szűcs M, és mtsai.: A melanoma korai felfedezését befolyásoló tényezők. *Orv Hetil.* (2016) 157(51), 2028-2033.
16. Kovács NK: A noduláris melanoma malignum korai felismerését befolyásoló tényezők. Szakdolgozat. (2019) Témavezető: Dr. Baltás Eszter
17. Dessinioti C, Geller AC, Stergiopoulou A, és mtsai.: Association of skin examination behaviors and thinner nodular vs superficial spreading melanoma. *JAMA Dermatol.* (2018) 154(5), 544-553.
18. Dessinioti C, Geller AC, Stergiopoulou A, és mtsai.: Nevus count associations with thinner nodular or superficial spreading melanoma. *Acta-Dermato Venereol.* (2019) 99(6), 614-615.
19. Csányi I, Houshmand N, Szűcs M, és mtsai.: Acral lentiginous melanoma: a single-center retrospective review of four decades in East-Central Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) 34(9), 2004-2010.
20. Marson JW, Maner BS, Harding TP, és mtsai.: The magnitude of COVID-19's effect on the timely management of melanoma and nonmelanoma skin cancers. *J Am Acad Dermatol.* (2021) 84(4), 1100–1103.
21. Rashid S, Tsao H: Effect of the covid-19 pandemic on delayed skin cancer services. *Dermatol Clin.* (2021) 39(4), 627–637.
22. Ricci F, Fania L, Paradisi A, és mtsai.: Delayed melanoma diagnosis in the COVID-19 era: Increased breslow thickness in primary melanomas seen after the COVID-19 lockdown. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) 34(12), e778–e779.
23. Honfi V: A COVID-19 pandémia hatása a melanoma malignum előfordulására centrumunkban. Szakdolgozat. (2022) Témavezető: Dr. Ócsai Henriette
24. Stratigos A, Nikolaou V, Kedicoglou S, és mtsai.: Melanoma/skin cancer screening in a Mediterranean country: results of the Euromelanoma Screening Day Campaign in Greece. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2007) 21(1), 56-62.
25. Havasi B: Az Euromelanoma kampány során és az egészségügyi dolgozók körében felmért fényvédelmi szokások összehasonlító vizsgálata. Szakdolgozat. (2017) Témavezető: Dr. Ócsai Henriette
26. Forgó G: Fényvédelmi ismeretek és szokások: felmérés a Szege-di Tudományegyetem orvostanhallgatói körében. Szakdolgozat. (2014) Témavezető: Dr. Baltás Eszter
27. Balogh Á: Jó- és rosszindulatú bőrelváltozások megkülönböztetése különböző életkorokban. Szakdolgozat. (2022) Témavezető: Dr. Baltás Eszter
28. Szabó C, Ócsai H, Csabai M, és mtsai.: A randomised trial to demonstrate the effectiveness of electronic messages on sun protection behaviours. *J Photochem Photobiol B.* (2015) 149, 257-64.
29. Del Marmol VJ: Prevention and screening of melanoma in Europe: 20 years of the Euromelanoma campaign. *Eur Acad Dermatol Venereol.* (2022) 6, 5-11.
30. Suppa M, Gandini S, Njimi H, és mtsai.: Prevalence and determinants of sunbed use in thirty European countries: data from the Euromelanoma skin cancer prevention campaign. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2019) 33(2), 13-27.
31. Suppa M, Gandini S, Njimi H, és mtsai.: Association of sunbed use with skin cancer risk factors in Europe: an investigation within the Euromelanoma skin cancer prevention campaign. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2019) 33(2), 76-88.
32. Liszkay G, Kiss Z, Gyulai R, és mtsai.: Changing Trends in Melanoma Incidence and Decreasing Melanoma Mortality in Hungary Between 2011 and 2019: A Nationwide Epidemiological Study. *Front Oncol.* (2021) 10, 612459.
33. Kocsis A, Karsko L, Kurgyis Z, és mtsai.: Is it necessary to perform sentinel lymph node biopsy in thin melanoma? A retrospective single center analysis. *Pathol Oncol Res.* (2020) 26(3), 1861-1868.
34. Kocsis Á, Mezölaki N, Porkoláb D, és mtsai.: [Detection of sentinel lymph node metastasis in thick melanoma provides promising adjuvant treatment]. *Orv Hetil.* (2020) 161(39), 1675-1680.
35. Gyarakai P: A melanoma malignum immunterápiája során jelentkező nemkívánt hatások. Szakdolgozat. (2020). Témavezető: Dr. Baltás Eszter

Érkezett: 2023.03.06.

Közlésre elfogadva: 2023.03.10.