

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 szorosan 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 pretibialisan, a kéz- és lábfejekon, 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 pretibialisan 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, periauriculáris 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, periauriculáris 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 határfelületek 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 recidiva 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

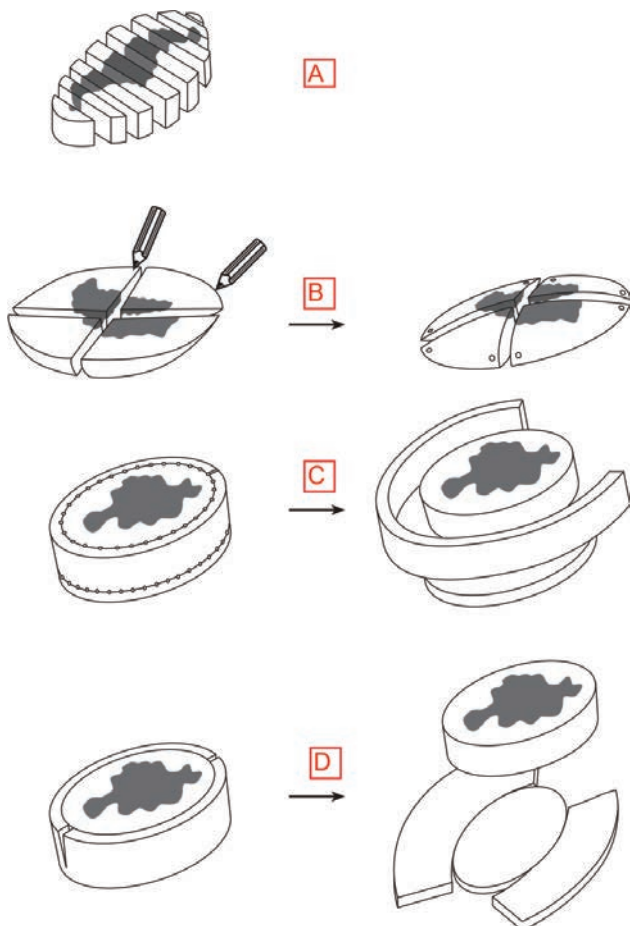
Míg a MOHS-t fagyasztásos szakaszokkal végzik, ugyanazzal a technikával 100%-os széli kontrollt lehet elérni formalinos fixációval és paraffinos beágyazással. Ez az eljárás lassúbb, 24-48 órát vesz igénybe, és Slow Mohs vagy multistage technikának nevezik. Ennek a módszernek nagy előnyeként ismerik el 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 besugárzás 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, irrezekabilis 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 reexcisiók 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 ében történő eltávolítást eredményezett azoknál a primer spinaliomáknál, ahol subcutan invázió nem volt, de csak 90%-ban bizonyult ében 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 ében 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 recidívák kialakulásának nagyobb kockázatával társulnak, bár itt a recidívák 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 reexcízió inkomplett tumor eltávolítás esetén?

Hagyományos szövettani vizsgálatlal a kimetszett tumor ében 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 reexcízióval 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 reexcízió, és hogy a reexcízió 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 reexcízió 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 recidívák 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 szövétkimélet 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) reexcisiójának első vonalbeli kezelésekként 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 excízió 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 áteresztővé 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 sebzés egysebzéssel nem kivitelezhető, a defektus fedését (bőráltetés, lebonyelvorgatás) 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.