

## Újdonságok a ritka bőrtumorok ellátásában

### New management strategies for rare skin tumors

LENGYEL ZSUZSANNA DR.<sup>1</sup>, POZSGAI MELÁNIA DR.<sup>1</sup>, KÁDÁR ZSOLT DR.<sup>1</sup>, DURKÓT PATRÍCIA DR.<sup>1</sup>, HORVÁTH ZSUZSANNA DR.<sup>1</sup>, GYÖMÖREI CSABA DR.<sup>2</sup>, GYULAI ROLLAND DR.<sup>1</sup>  
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs<sup>1</sup>  
Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Pathológiai Intézet, Pécs<sup>2</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

*A nem hámszteredetű ritka bőrtumorok epidemiológiája, diagnosztikája és kezelése, a többi bőrdaganathoz hasonlóan jelentős változáson ment keresztül az elmúlt években. A szerzők összefoglalják ezen ritka kórképek diagnosztikájában, terápiájában alkalmazható újdonságokat és jövőbeli kezelési lehetőségeit.*

#### Kulcsszavak:

**Merkel sejtes carcinoma – angiosarcoma – Kaposi sarcoma – dermatofibrosarcoma protuberans – célzott- és immunterápia**

#### SUMMARY

*Epidemiology, diagnosis and treatment options of rare non-keratinocyte skin tumors have changed dramatically in the past few years, similar to other types of skin cancers. The authors provide an overview of the novel diagnostic and treatment methods as well as future curative possibilities of these rare cancers.*

#### Key words:

**Merkel cell carcinoma – angiosarcoma – Kaposi’s sarcoma – dermatofibrosarcoma protuberans – targeted and immunotherapy**

A rosszindulatú bőrdaganatok két nagy csoportra oszthatóak: melanoma és nem-melanoma típusú bőrtumor (NMSC). A bőrdaganatok jelentős részét a nem-melanoma típusú tumorok képezik (97%), míg a fennmaradó 2-3%-át a melanoma teszi ki (1).

A rosszindulatú bőrdaganatok előfordulása világszerte növekvő tendenciát mutat. A WHO jelenlegi adatai alapján évente a világon 2-3 millió nem-melanoma és 132000 melanoma bőrtumor kerül felismerésre. Körülbelül 10 évente a bőrdaganatok számának megduplázódásával számolhatunk (2). A folyamatosan növekvő incidencia szoros összefüggésben áll a lakosság várható élettartamának növekedésével, illetve a napozási szokások változásának köszönhetően, az UV expozíció emelkedésével (1,3). A nem-melanoma típusú bőrtumorok a leggyakoribb rosszindulatú bőrdaganatok, melyek 99%-át a basalioma és a laphámrák teszik ki. A maradék 1%-át olyan ritka bőrtumorok adják, mint például a bőrfüggelék daganatok, Merkel sejtes carcinoma, Kaposi sarcoma, angiosarcoma, dermatofibrosarcoma protuberans valamint a bőr lymphómái (4,5). A növekvő tendencia bizonyos ritka bőrdaganatok esetében is megfigyelhető. Az amerikai SEER-18 adatbázis alapján 2000–2013 között 95%-os növekedés volt megfigyelhető Merkel sejtes carcinomák esetén, míg melanománál 57%-os, a szolid tumoroknál 15%-os eset-szám emelkedésről számoltak be. A Merkel sejtes carcinoma incidenciája a legszorosabb korrelációt az idős élet-

korral mutatja (6,7). A Kaposi sarcoma különböző klinikai formáira igen eltérő epidemiológiai adatok jellemzőek. A dermatofibrosarcoma protuberans esetében az elmúlt 10 évben stabil incidenciáról számolnak be a statisztikák (8). Az angiosarcoma tekintetében megoszlanak az adatok, a SEER-18 adatbázis alapján más tumorral együttes előfordulás esetében emelkedést mutat a tumor gyakorisága, míg önálló daganat esetében csökkenő tendenciát mutat (5,8-2,87/100.000.) (9).

Az elmúlt évtizedben a dermato-onkológia területén a molekuláris genetika és immunológiai alapú kutatások révén olyan új gyógyszerek jelentek meg, melyek a betegek túlélését jelentősen megnövelte. Az új célzott kezelések és immunterápiák gyakorlati alkalmazhatóságának bizonyítása elsőként melanomában történt, majd későbbiekben a hámszteredetű bőrdaganatoknál (10). Jelen összefoglaló közleményünk célja bemutatni, hogy az egyéb ritka bőrtumorok esetében milyen új etiopathogenetikai, diagnosztikai és terápiás lehetőségek érhetők el.

#### Kaposi sarcoma

A Kaposi-sarcoma egy angioproliferatív oportunistá daganat, a vasculáris endothel sarcomája. Patogenezisében bizonyítottan szerepet játszik az 1994-ben felfedezett humán herpesz vírus-8 (HHV-8) más néven Kaposi sarcoma-asszociált herpesz vírus (KSHV), mely a Kaposi sar-

coma valamennyi megjelenési formájában, 95-98%-ban kimutatható (11).

2014-ben a RARECARE projekt keretein belül 27 Európai ország rákregiszter adatait dolgozták fel, ez alapján Európa szerzte az átlagos incidencia 0,3/100.000-re tehető, amely körülbelül 1642 új esetet jelent évente. A kórkép előfordulása a 65 év feletti korosztályban mutatkozott a legjelentősebbnek. Kiugró adat volt megfigyelhető továbbá a dél-európai országokat tekintve, ahol az incidencia 0,8/100.000/év-re tehető. A legmagasabb betegszámot a 35–39 év közötti populációban mértek, mely a HIV aszociált Kaposi sarcoma magasabb előfordulásának köszönhető ezen országokban (12). A férfi populációban az európai incidencia alacsonyabbnak bizonyult az Egyesült Államokban regisztrált adatoknál (0.5/100,000 vs. 3.3/100,000), míg nők esetében nem találtak különbséget (0.1/100,000). A betegség előfordulása férfiak esetében 3-szor magasabb, mint nőknél (13).

Hagyományosan 4 klinikai formát különítünk el, melyekre hasonló megjelenés, de igen eltérő epidemiológiai adatok jellemzőek. A klasszikus forma indolens lefolyású (1. ábra), főként a 40-70 év közötti, mediterrán régióban élő, illetve zsidó férfi populációt érinti (14). A legmagasabb beteg populációról Szicília és Szardínia szigetéről számoltak be, ahol az incidencia 2,5/100.000/év-re tehető (15). Hazánkban is ez a leggyakoribb forma. A Nemzeti Rákregiszter 2016-os adatai alapján, Magyarországon 2000-2016 között összesen 661 (421 férfi; 240 nő) esetet

regisztráltak (16).

Az endémiás típus Afrika közép és déli területeire jellemző, a klasszikus formánál kedvezőtlenebb prognózisú, főleg középkorú fekete férfiakat érint. A HIV megjelenése előtt incidenciáját 5/100.000/év-re becsülték, jelenleg a HIV fertőzött afrikai férfiak körében a leggyakoribb rosszindulatú daganatnak tekinthető (17,18).

Az iatrogén típus immunszupprimált állapotban, korábban elsősorban szervátültetést követően fordult elő. Manapság a biológia terápia rohamos terjedésével egyre több iatrogén Kaposi sarcoma esetet diagnosztizálnak (19). Az AIDS-hez társult Kaposi sarcoma lefolyása általában igen agresszív, és a HIV fertőzöttek egyik leggyakoribb rosszindulatú tumora. Leginkább a 20-50 év közötti homoszexuális, vénás droghasználó populációt érinti (20).

2018 júniusában Vangipuram és mtsai által egy új, ötödik klinikai forma, az úgynevezett non-epidémiás forma került leírásra. Az új típus olyan fiatal (40-50 év) homoszexuális férfiakat érint, akik nem HIV fertőzöttek. Jellemzője, hogy a klasszikus típushoz hasonlóan leginkább bőrre lokalizált, ritkán érinti a nyálkahártyát. Krónikus lefolyású, évekig perzisztáló nodusok, plakkok formájában főleg az alszárakra lokalizálódva. Indolens lefolyást mutat (21).

A Kaposi sarcoma típusos klinikai képe mellett a szövettani vizsgálat és HHV8 immunhisztológia támasztja alá a diagnózist. Valamennyi klinikai formából igen magas arányban (95-100%) lehet HHV8-at PCR-ral igazolni (1).



1. ábra

Klasszikus Kaposi sarcoma lábszári és tenyéri tünetei

Szerológiai vizsgálatokra is van lehetőség, az úgynevezett LNA-1 (latent nuclar antigén 1) ellen termelt antitest a HHV8 fertőzés specifikus szerológiai markere (22). Képpalkotó vizsgálatok általában nem szükségesek, de HIV teszt elvégzése minden esetben kötelező. 2019-es NCCN guideline alapján HIV-asszociált Kaposi sarcoma esetében széket hemateszt, kvantitatív T-sejt meghatározás, képpalkotó vizsgálatok (CT, MR endoszkópia, bronchoszkópia) elvégzése javasolt viscerális érintettség kizárása céljából (23).

Kaposi-sarcoma esetében nem létezik egységes terápiás irányelv. Jelenleg a HHV8 eradikációja nem lehetséges, ezért nem rendelkezünk oki terápiával. A kezelési lehetőségek közötti döntést a betegség klinikai formája, stádiuma, valamint a beteg általános állapota és a meglévő társbetegségek határozzák meg (24). Korábban, a HIV-asszociált típus kivételével, nem állt rendelkezésünkre egységes ajánlás. 2019 májusában jelent meg az első Európai konszenzus alapú interdiszciplináris terápiás guideline, az EDF (European Dermatology Forum), EADO (European Association of Dermato-Oncology) és az EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) közreműködésével. Lokalizált formáknál a sebészi eltávolítás, illetve a kryoterápia, CO<sub>2</sub> lézer a leggyakrabban alkalmazott módszerek, azonban ezen modalitások alkalmazásakor számolnunk kell a recidíva lehetőségével. Az intralézionális kemoterápiák, mint a vinblastine vagy vincristine válaszadási rátája 70-98% közé tehető. Ezekon túl interferon adása is megkísérelhető (25). Új terápiás modalitásként szerepel a bleomycinnel végzett elektrokemoterápia 65-89%-os válaszadási rátával (26). Klinikánkon 2015-ben talpi lokalizációjú Kaposi sarcoma esetében sikeres kezelést értünk el 5%-os imikvimod krém helyi használatával (24). Szintén újdonság a 2017-ben Abdelmaksoud és munkatársai által ismertetett 0,1% Timolol gél alkalmazása, mellyel 4 esetben érték el remissziót klasszikus és HIV-asszociált típusok cutan léziói esetében (27). Ezen utóbbi lokális kezelések egyelőre indikáción túli, off-label terápiának számítanak, használatuk elsősorban a kedvező klinikai tapasztalatokon alapul. Nagyobb kiterjedésű léziók esetén szóba jöhet sugárterápia. Az erre adott terápiás válasz mértéke 46% és 86% közé tehető (25). A gyors lefolyású súlyos, belszervi manifesztációval járó formáknál a szisztémás terápia elkerülhetetlen. A szisztémás kezelésben hagyományosan az antiproliferatív szerek alkalmazásának van fontos szerepe. Klasszikus típus esetében kevés, főleg retrospektív vizsgálatok adataira támaszkodhatunk. Első vonalban pegylált liposomális doxorubicin, illetve paclitaxel választandó, 71%-os válaszadási ráta, illetve jó tolerálhatósága miatt (28). A liposomális daunorubicin, etoposid is alkalmas a kezelésre (25). Jelenleg is folyamatban vannak vizsgálatok antiangiogén gyógyszerekkel, mint pl. bevacizumab, lenalidomide, pomalidomide. Ezek bevonása a terápiás ajánlásokba még a további eredmények fényében válhat csak lehetővé (29,30). Az iatrogen Kaposi sarcoma esetében továbbra is a sirolimus bevezetése, lehető legalacsonyabb dózisu immunuszuppresszív kezelés javasolt szervtransz-

lantáltaknál. Krónikus immunuszuppresszív terápia esetén (pl. rheumatoid arthritis) a bázisterápia lecserélése hatékony lehet (25). HIV-asszociált esetekben antiretrovirális kezelés mellett első vonalban liposomális anthracyclinek, második vonalban taxánok jönnek szóba (23,31). Jelentős mellékhatásaik miatt ezen vegyületek adása nagy körültekintést és szoros megfigyelést igényel (25). Immunológiai (IO) kezelések hatékonyságáról egyelőre esetsozozatok és esetismertetések állnak rendelkezésünkre. Egy tanulmányban kilenc HIV asszociált Kaposi sarcomás beteg részesült PD-1 gátló adásában (8 esetben nivolumab, 1 esetben pembrolizumab), ahol egy esetben CR-t és 6 esetben PR-t észleltek (32).

## Angiosarcoma

Az angiosarcoma ritka, agresszív viselkedésű, erek, nyirokerek endotheljéből kialakuló daganat. A lágyrész sarcomák 2%-áért felelős (33). Az incidencia 1976-2006 közötti SEER adatok alapján 5,9/100.000/év-re tehető (34). Prognózisa rendkívül rossz, az 5 éves túlélés 35-40% közé tehető (34,35). Az esetek 50%-ában várható lokális recidíva illetve távoli áttét megjelenése (36). A legrosszabb prognózist a fej-nyak régióban megjelenő, az 5 cm-nél nagyobb tumorok vagy a 70 év feletti életkor jelenti (37). Az angiosarcoma 50%-ban a fej-nyak régióban, a fejbőrön vagy az arcon alakul ki, kezdetben soliter, elmosott szélű erythemás folt majd livid jellegzetesen lap szerint terjedő plakkokként jelentkeznek (38) (2.a ábra). A pontos pathogenezeise jelenleg sem ismert, rizikó faktorai között szerepel a krónikus lymphoedema, sugárkezelés, arzén, vinil-klorid, tórium-dioxid expozíció (39,40). Genetikai szempontból heterogén tumor. Murali és mtsai azonosították először a MAPK útvonalat érintő mutációkat, mint például KRAS, HRAS, NRAS, BRAF, MAPK1 és NF1. Ezen mutációk gyakorisága 5-35% közé tehető. Ez idáig nem sikerült driver mutációt azonosítani (41). A kezelés alapját továbbra is a radikális sebészi eltávolítás jelenti, azonban a fej-nyak területén ez gyakran okoz nehézséget. Adjuváns sugárkezelés (50-60 Gy) ma már nem csak érintett rezekciós szélek esetén javasolt, mivel számos tanulmány alátámasztotta az 5 éves túlélés növekedését kombinált kezelés esetén (42,43). Metasztatikus esetekben a kemoterápiás szerek közül liposomális doxorubicin, paclitaxel és docetaxel, ifosfamide alkalmazható (44). Egyes vizsgálatok hosszabb túlélésről számoltak be kombinációs kezelések esetében, mint például doxorubicin+ifosfamide, illetve doxorubicin + rekombináns monoklonális IgG1 antitest (olaratumab) kombináció esetén (45,46). Kután angiosarcoma esetében jelenleg egy eset sikeres kezeléséről számoltak be pembrolizumab alkalmazásával (47).

Céltott kezelések közül jelenleg is folynak klinikai vizsgálatok BRAF inhibitorokkal, illetve VEGF útvonalat gátló tirozinkináz inhibitorokkal (sorafenib, pazopanib). A céltott terápiák ígéretes kezelési lehetőségnek bizonyulnak, de további prospektív vizsgálatok szükségesek (48,49).

## Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)

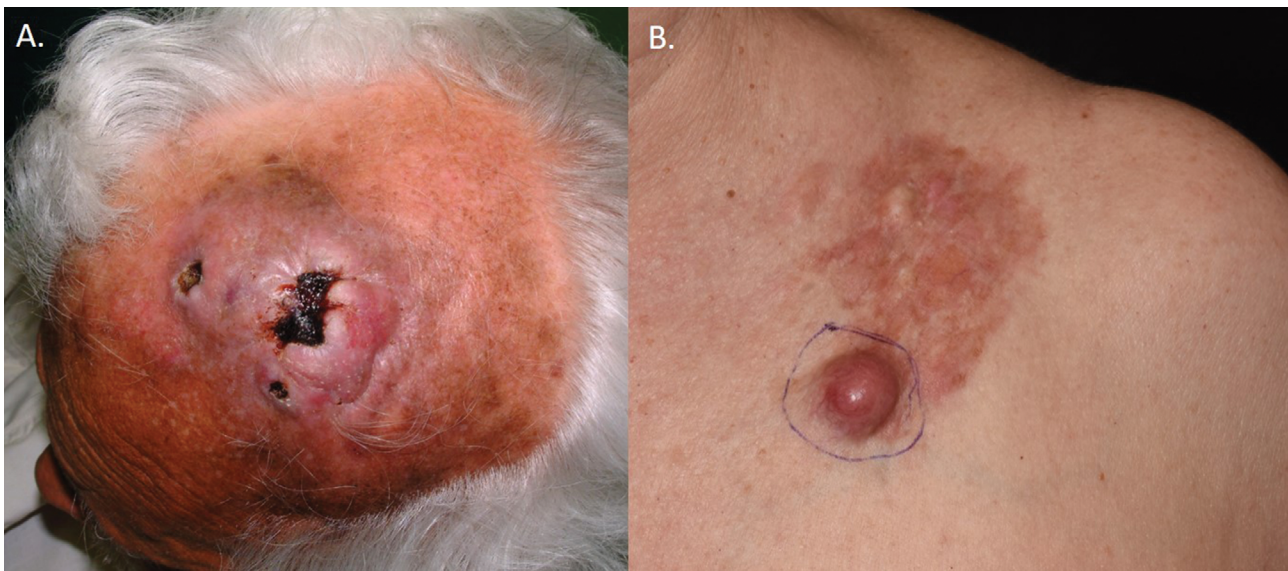
A dermatofibrosarcoma protuberans ritka, lokálisan agresszív, 85-90%-ban low-grade lágyrészdaganat. A DFSP a lágyrész sarcomák 1-2%-áért felelős (50,51). Incidenciája az amerikai SEER adatbázis 2000-2010 között feldolgozott adatai alapján 4.1/1.000.000/év-re tehető, melyben az évek során növekvő tendencia nem volt megfigyelhető. Kismértékű női dominancia mellett, jelentős a rasszbeli különbség, fekete bőrűeknél a daganat kétszer gyakoribb. A legmagasabb előfordulást a 30-40 év közötti korosztályban írtak le, ami alacsonyabbnak bizonyult a korábbi statisztikákkal összevetve (8,52,53). A tumorsejtek eredete máig nem pontosan tisztázott, a fibrohistiocytar eredet mellett a CD34 marker jellemző pozitivitása miatt jelenleg leginkább neurális eredetűnek feltételezik (54).

A DFSP pathogenezisét kutató citogenetikai vizsgálatok leírták, hogy a 17 és 22 kromoszómákon t(17;22)(q22;q13) reciprok transzlokáció van jelen, mely számfelelt r(17;22) ring kromoszóma kialakulásával jár. A kromoszómális átrendeződés a kollagén I  $\alpha 1$ (COL1A1), valamint a thrombocita növekedési faktor B-lánc (PDGFB) génjének fúziójához vezet. Ez a fúziós protein szabályozatlan PDGF expressziót vált ki, ami a tumorsejtek felszínén levő PDGFB-receptorokon keresztül tirozinkináz-aktivációt hoz létre. Ez a folyamat a tumorsejtek kontrollálatlan proliferációját eredményezi. A modern, célzott kezelések célpontját ez a fokozott tirozinkináz-aktiváció képezi (55,56).

Klinikailag lassú növekedés, alacsony áttétképzési

kívül képző vizsgálatok rutinszerűen nem javasoltak (58). 2018 őszén egy kis esetszámú közleményben, a primer DFSP-kat magas frekvenciájú ultrahangos (HFUS) eszközzel vizsgálták és egy speciális „jelly-fish” avagy medúza mintázatot írtak le, melyet később a hisztológiai morfológiával is összevetve a betegségre specifikus jelnek véleményeztek. Természetesen a HFUS bevezetése a DFSP diagnosztikájában, további nagyobb esetszámú vizsgálatok alapján lehetséges (59). A jelenleg érvényes NCCN (1.2020) guideline azonban kiterjedt extracutan terjedés, illetve a high-risk fibrosarcomatosus transzformáció esetén kontrasztanyag MR vizsgálat végzését javasolja (58).

A DFSP elsődleges kezelése a sebészi eltávolítás. Tekintettel arra, hogy a tumor egyik jellegzetessége a mély „kesztyűujjszerű” terjedés, széles (2-4cm) fasciáig terjedő excisióra kell törekednünk. A tumor mérete, lokalizációja is meghatározza az eltávolítás legalkalmasabb módját. Az NCCN (1.2020) guideline szerint elsőként a Mohs-féle sebészi technika választandó, mert ezen eljárás segítségével lehet a legbiztosabban meggyőződni arról, hogy a szélek tumormentesek (58,60). Műtéti ellátást követően, érintett rezekciós szélek esetén amennyiben reexcízió nem jön szóba, adjuváns sugárkezelés javasolt, mellyel akár 93%-os 10 éves recidívamentesség is elérhető. Ép rezekciós szélek esetében rutinszerűen nem javasolt posztoperatív sugárkezelés végzése. Irrezekábilis, rekurráló vagy metasztatikus esetekben javasolt a célzott tirozinkináz gátló imatinib-mesylate (Gleevec®) adása (58). Jelenleg



2. ábra

A. Előrehaladott angiosarcoma

B. Dermatofibrosarcoma protuberans nodularis komponenssel

hajlam, de magas recidíva kockázat jellemzi (2.b ábra). A daganatnak számos variánsa ismert. Az esetek 5%-ában előfordulhat high-grade fibrosarcomatosus szubtypus, melynek magasabb az áttétképzési hajlama (8,57). A jelenlegi ajánlások szerint a diagnosztika alapját képező dermatoszkópia, majd a részletes szövettani vizsgálaton

is folynak klinikai vizsgálatok az imatinib adjuváns, neo-adjuváns kezelés hatásosságával kapcsolatban (61,62). Kis esetszámú tanulmányok egyéb tirozinkináz inhibitor (sunitinib, sorafenib), illetve protein-kináz inhibitorok (pazopanib, regorafenib) alkalmazásáról számolnak be, ezen molekuláris célzott terápiák ígéretes kezelési lehetőségek,

azonban további nagyobb esetszámú klinikai vizsgálatok szükségesek (63-66). Bizonyos terápia rezisztens esetekben kemoterápia is szükségessé válhat (doxorubicin, dacarbazin, gemcitabin, vinorelbin). A szoros után követés a magas helyi recidíva arány miatt elengedhetetlen (58).

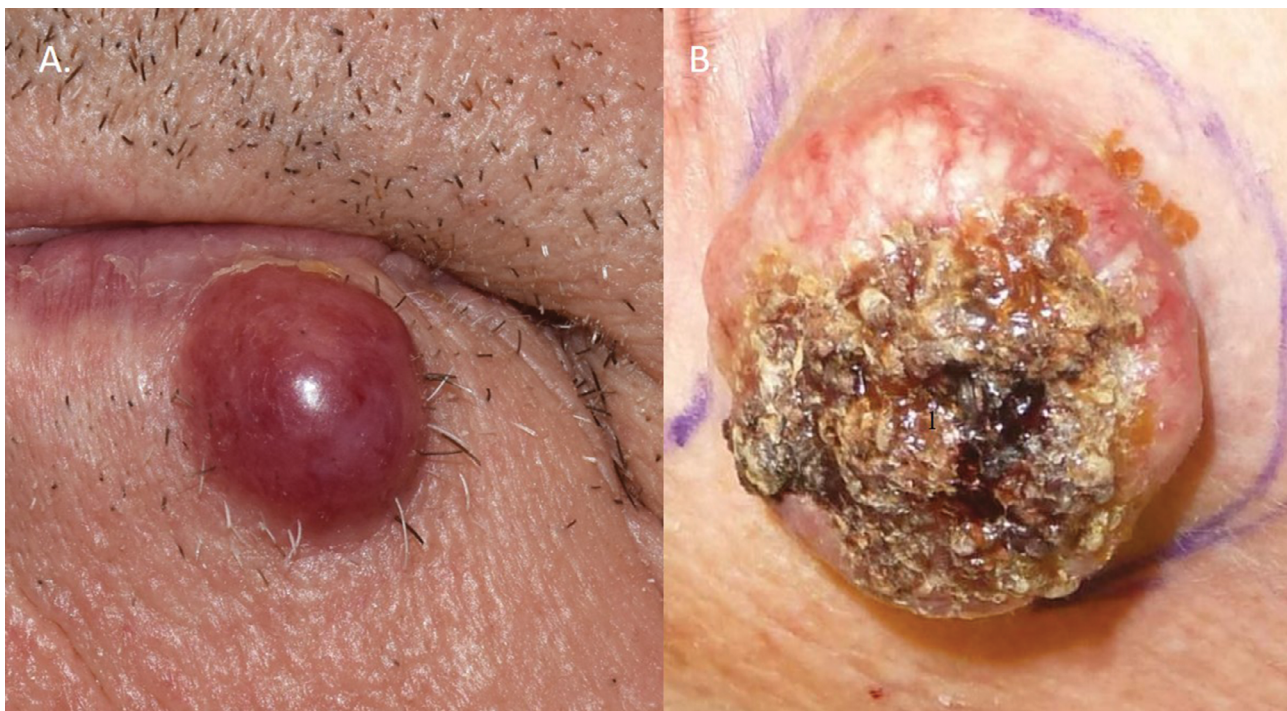
### Merkel-sejtes karcinóma (MCC)

Az MCC egy ritka neuroendokrin bőrtumor, viselkedése agresszív és incidenciája az elmúlt évtizedben jelentősen növekedett. *Schandenor és mtsai* tíz ország adatait elemezték (Franciaország, Hollandia, Svédország, Dánia, Egyesült Államok, Ausztrália, Új-Zéland, Anglia, Skócia, Németország), ahol a MCC incidenciája 0,1-1,6 közé volt tehető 100 000 életévre vonatkoztatva. A legalacsonyabb érték Angliában volt (0,1), míg a legmagasabb Ausztráliában (1,6), ez utóbbi oka a magas UV expozícióval magyarázható (67). Az Egyesült Államokban az előfordulási gyakorisága 2000 és 2013 között csaknem megduplázódott, 2025-re várhatóan több mint 3000 új esetet fognak diagnosztizálni évente, hasonló tendencia várható Ausztráliában és egyes európai országokban (68). A daganat kialakulásában kiemelkedő szerepe van az UV sugárzásnak, melynek a jelentőségét az epidemiológiai adatok is alátámasztják. További fontos tényező a pathogenezisben a 2008-ban felfedezett Merkel sejt polyomavírus (MC-PyV). Ezek alapján megkülönböztetünk vírus pozitív és

vírus negatív tumorokat. A vírus negatív MCC esetében az UV (ultraibolya) sugárzás indukálta mutációk száma magasabb és ennek következtében kialakuló új tumor-asszociált epitópok váltanak ki megfelelő immunválaszt (69). A vírus asszociált bőrtumorokban a szomatikus mutációk frekvenciája alacsony, azonban itt a vírusok által termelt onkoproteinek ismerik fel a T-sejtek és így ezen betegek nagy része is jól reagál IO kezelésre (70).

A betegség jellemzően idős korban alakul ki és a tartós immunszuppresszió szintén rizikótényező. Szervtranszplantáltak esetében az előfordulása ötvenszerese a normál populációhoz viszonyítva (71). A diagnózis felállítása gyakran szövettani mintavétel eredményén alapul, tekintettel jellegtelen megjelenése miatt (lassan növekvő vöröses tumor), valamint, hogy gyakran társulhat egyéb nem-melanoma típusú bőrtumorral (3.ábra). A diagnózis felállításához elengedhetetlen a cytokeratin 20 (CK20)-al történő immunhisztokémiai festés, egyéb kis kerek sejteket tartalmazó tumoroktól történő elkülönítés miatt (pl. kis sejtes tüdődaganat).

A primér tumor elsődleges ellátása a sebészi excízió (1-2 cm-es biztonsági zóna) és az őrszemnyirokcsomó biopszia elvégzése (SLNB). Nyirokcsomó pozitívítás esetén komplett blokkdisszekció, amennyiben általános állapota a betegnek nem engedi, a régió sugárkezelése javasolt. A posztoperatív sugárterápia alkalmazása az NCCN guideline alapján a primér tumorágra javasolt, ha



3. ábra

A. Típusos Merkel-sejtes carcinóma  
B. Laphámcarcinómával asszociált MCC

a tumor mérete egy cm-nél nagyobb, valamint a regionális nyirokcsomókra, amennyiben a blokkdisszekcióban több nyirokcsomó volt pozitív, vagy extrakapszuláris terjedés észlelhető (72). SLNB negativitásakor a régió sugárkezelése megfontolandó magas rizikójú betegeknél. Metasztatikus MCC esetében a közelmúltig különböző, toxikus, tartós terápiás választ nem adó kemoterápiás protokollok (leggyakrabban platina alapú, gyakran etoposiddal kombinálva) álltak csak rendelkezésünkre. Azonban az elmúlt időszakban hasonlóan a melanomához, bebizonyosodott, hogy a MCC egy immunogén daganat. A tumort infiltráló CD8+ limfociták és a PD1-PDL-1 immun-gátló útvonal felfedezése a MCC-ban, valamint annak ténye, hogy a MCV-specifikus T-sejtek PD-1 és TIM-3 receptorokat nagy mennyiségben expresszálnak, az immunonkológiai (IO) kezelések alkalmazásának lehetőségét vetette fel (73). A közelmúltban két nagy klinikai vizsgálat igazolta az IO kezelés hatékonyságát MCC-ben. *Nghime és mtsai* egy multicentrikus fázis 2-es vizsgálatban pembrolizumabot alkalmaztak metastatikus/recidív és lokálisan előrehaladott MCC-ben elsővonalbeli kezelésként. Az objektív válaszadási arány 56% volt, komplett remisszió (CR) 24%-ban, partialis remisszió (PR) 32%-ban fordult elő. A válaszadó betegek között a betegek 96%-ánál a válasz időtartama (DOR) legalább 6 hónap volt, és a betegek felénél (56%) ez 12 hónap vagy annál hosszabb volt (74). *Kaufmann és mtsai* által vezetett egykarú multicentrikus vizsgálatban kemoterápiát követően másodvonalban a betegek (n=88) avelumab (anti-PD-L1 [programmed death ligand] antitest) adásában részesültek. A teljes válaszadási ráta (ORR) elérte a 32%-ot, nyolc betegnél komplett válasz, és 20 főnél partiális válasz alakult ki. A betegek 86%-ánál a terápiás válasz legalább 6 hónapig tartott, a betegek majdnem felénél (45%) pedig 12 hónapig (75) az adatok elemzésekor. Mindkét vizsgálat esetében az IO kezelés hatékonyságát a tumor vírus státusza (MCPyV+ vs MCPyV-) nem befolyásolta. Az említett két vizsgálat eredményei alapján mind az avelumab és mind a pembrolizumab törzskönyvezésre került irrezekábilis és/vagy metastatikus MCC kezelésében elsővonalban. Jelenleg is számos klinikai vizsgálat zajlik immunonkológiai szerekkel (pl. nivolumab, ipilimumab) nem csak metastatikus betegség esetén, hanem adjuváns és neoadjuváns formában. Az IO kezelésekkkel szemben az MCC-ban jelenleg igazoltan hatékony célzott kezelés nincs. Klinikai vizsgálatok folynak multi-tirozin-kináz gátlókkal, mint pl: pazopanib, cabozantinib, azonban eredményükre még várunk kell. A MCC mint neuroendokrin tumor szomatostatin 2 receptort expresszál, mely terápiás célpontként szolgálhat. Azonban eddig szomatostatin analóg lanreotiddal összesen egy sikeres közlemény érhető el (76), egy klinikai vizsgálat eredménye folyamatban (77), valamint egy másik szomatostatin analóggal (octreotide) végzett vizsgálatban a PR csak 3% volt a kezelt 58 betegnél (78).

## Összefoglalás

Az elmúlt évtizedben a bőrtumorok ellátását és túlélését jelentősen megváltoztatta a számos új hatékony kezelési lehetőség. Ennek a folyamatnak az úttörője a melanoma volt, mára azonban az ismeretek bővülésével számos egyéb ritka bőrtumor terápiájában is elérhetőek, vagy klinikai vizsgálat fázisában vannak. Jelentőségük kiemelkedő, mivel a bőrdaganatok gyakorisága világszerte növekszik, társadalmunk elöregedő és nem utolsó sorban fontos, hogy a hagyományos kemoterápiával szemben mellékhatás profiljuk jóval kedvezőbb.

## IRODALOM

1. *Apalla Z., Lallas A., Sotiriou E. és mtsai.*: Epidemiological trends in skin cancer. *Dermatol Pract Concept.* (2017) 7(2), 1–6.
2. WHO skin cancer statistics. <https://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html>.
3. *Watson M., Holman D.M., Maguire-Eisen M.*: Ultraviolet Radiation Exposure and Its Impact on Skin Cancer Risk. *Semin Oncol Nurs.* (2016) 32(3), 241–254.
4. *Oláh J., Varga A., Csányi I. és mtsai.*: A rosszindulatú hámeredető bőrdaganatok klinikai jellemzői és diagnosztikája 2018-ban. *Bőrgyógy. és Vener. Szemle.* (2018) 94(5), 227–236.
5. *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.
6. *Paulson K.G., Park S.Y., Vandeven NA. és mtsai.*: Merkel cell carcinoma: Current US incidence and projected increases based on changing demographics. *J Am Acad Dermatol.* (2018) 78(3), 457–463.
7. *Hodgson N.C.*: Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. *J Surg Oncol.* (2005) 89(1), 1–4.
8. *Kreicher K.L., Kurlander D.E., Gittleman H.R. és mtsai.*: Incidence and Survival of Primary Dermatofibrosarcoma Protuberans in the United States. *Dermatol Surg.* (2016) 42(1), 24–31.
9. *Conic R.R.Z., Damiani G., Frigerio A. és mtsai.*: Incidence and outcomes of cutaneous angiosarcoma: A SEER population-based study. *J Am Acad Dermatol.* (2019) S0190-9622(19), 32382–32385
10. *Maio M.*: Melanoma as a model tumour for immunoncology. *Ann Oncol.* (2012) 23(8), 10–14.
11. *Antman K., Chang Y.*: Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med.* (2000) 342(14), 1027–1038.
12. *Stiller C.A., Trama A., Brewster D.H. és mtsai.*: Descriptive epidemiology of Kaposi sarcoma in Europe. Report from the RARECARE project. *Cancer Epidemiol.* (2014) 38(6), 670–678.
13. *Rouhani P., Fletcher C.D., Devesa S.S. és mtsai.*: Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the U.S.: an analysis of 12,114 cases. *Cancer* (2008) 113(3), 616–627.
14. *Schwartz R.A., Micali G., Nasca M.R. és mtsai.*: Ka-

- posi sarcoma: a continuing conundrum. *J Am Acad Dermatol.* (2008) 59(2), 179-206.
15. *Atzori L., Fadda D., Ferreli C. és mtsai.:* Classic Kaposi's sarcoma in southern Sardinia, Italy. *Br J Cancer.* (2004) 91(7), 1261-1262.
  16. Nemzeti Rákregiszter 2016. <https://onkol.hu/nemzeti-rakregiszter/>
  17. *Cook-Mozaffari P., Newton R., Baral V. és mtsai.:* The geographical distribution of Kaposi's sarcoma and of lymphomas in Africa before the AIDS epidemic. *Br J Cancer.* (1998) 78(11), 1521-1528.
  18. *Del Maso L., Serraino D., Franceschi S.:* Epidemiology of AIDS related tumours in developed and developing countries. *Eur J Cancer.* (2001) 37(10), 1188-1201.
  19. *Jalbert E., DiGiovanni R., Worth R.:* Stage-IV Kaposi's sarcoma during abatacept therapy: a case report. *Rheumatology.* (2015) 5, 144.
  20. *Baffa A.G., Shehu M.Y.:* Clinical presentation and treatment outcome of HIV associated Kaposi sarcoma in a tertiary health centre in Nigeria. *JMR.* (2016) 2(4), 110-113.
  21. *Vangipuram R., Tyring S.K.:* Epidemiology of Kaposi sarcoma: review and description of the nonepidemic variant. *Int J Dermatol.* (2019) 58(5), 538-542.
  22. *Radu O, Pantanowitz L.:* Kaposi sarcoma. *Arch Pathol Lab Med.* (2013) 137(2), 289-294.
  23. *Reid E., Suneja G., Ambinder R.F. és mtsai.:* AIDS-Related Kaposi Sarcoma, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* (2019) 17(2), 171-189.
  24. *Hufnagel Cs., Várszegi D., Bali O. és mtsai.:* Talpi lokalizációjú Kaposi-sarcoma sikeres kezelése imikvimod krémmel. *Bőrgyógy. és Vener. Szemle.* (2016) 92(1), 32–34.
  25. *Lebbe C., Garbe C., Stratigos A.J. és mtsai.:* Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC). *European Journal of Cancer.* (2019) 114, 117-127.
  26. *Di Monta G., Caraco C., Benedetto L. és mtsai.:* Electrochemotherapy as “new standard of care” treatment for cutaneous Kaposi's sarcoma. *Eur J Surg Oncol.* (2014) 40(1), 61-66.
  27. *Abdelmaksoud A., Filoni A., Giudice G. és mtsai.:* Classic and HIV-related Kaposi sarcoma treated with 0.1% topical timolol gel. *J Am Acad Dermatol.* (2017) 76(1), 153–155.
  8. *Di Lorenzo G, Kreuter A., Di Trollo R. és mtsai.:* Activity and safety of pegylated liposomal doxorubicin as first-line therapy in the treatment of non-visceral classic Kaposi's sarcoma: a multicenter study. *J Investig Dermatol.* (2008) 128(6), 1578–1580.
  29. *Polizzotto M.N., Uldrick T.S., Wývill K.M. és mtsai.:* Pomalidomide for Symptomatic Kaposi's Sarcoma in People With and Without HIV Infection: A Phase I/II Study. *J Clin Oncol.* (2016) 34(34), 4125-4131.
  30. *Uldrick T.S., Wývill K.M., Kumar P. és mtsai.:* Phase II study of bevacizumab in patients with HIV-associated Kaposi's sarcoma receiving antiretroviral therapy. *J Clin Oncol.* (2012) 30(13), 1476-1483.
  31. *Robey R.C., Bower M.:* Facing up to the ongoing challenge of Kaposi's sarcoma. *Curr Opin Infect Dis.* (2015) 28(1), 31-40.
  32. *Galanina N., Goodman A.M., Cohen P.R. és mtsai.:* Successful treatment of HIV-associated Kaposi sarcoma with immune checkpoint blockade. *Cancer Immunol Res.* (2018) 6(10), 1129-1135.
  33. *Young R.J., Brown N.J., Reed M.W. és mtsai.:* Angiosarcoma. *Lancet Oncol.* (2010) 11(10), 983-991.
  34. *Ferrari A., Sultan I., Huang T.T. és mtsai.:* Soft Tissue Sarcoma Across the Age Spectrum: A Population-Based Study from the Surveillance Epidemiology and End Results Database. *Pediatr Blood Cancer.* (2011) 57(6), 943–949.
  35. *Fury M.G., Antonescu C.R., Van Zee K.J. és mtsai.:* A 14-year retrospective review of angiosarcoma: clinical characteristics, prognostic factors and treatment outcomes with surgery and chemotherapy. *Cancer J.* (2005) 11(3), 241–247.
  36. *Singal S., Papavasiliou P., Powers B. és mtsai.:* Challenges in the treatment of angiosarcoma: a single institution experience. *Am J Surg.* (2014) 208(2), 254-259.
  37. *Shin J.Y., Roh S.G., Lee N.H. és mtsai.:* Predisposing factors for poor prognosis of angiosarcoma of the scalp and face: systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* (2017) 39(2), 380–386.
  38. *Ambujam S., Audhya M., Reddy A. és mtsai.:* Cutaneous angiosarcoma of the head, neck, and face of the elderly in type 5 skin. *J Cutan Aesthet Surg.* (2013) 6(1), 45–47.
  39. *Young R.J., Brown N.J., Reed M.W. és mtsai.:* Angiosarcoma. *Lancet Oncol.* (2010) 11(10), 983–991.
  40. *Shon W., Billings S.D.:* Cutaneous malignant vascular neoplasms. *Clin Lab Med.* (2017) 37(3), 633–646.
  41. *Murali R., Chandramohan R., Möller I. és mtsai.:* Targeted massively parallel sequencing of angiosarcomas reveals frequent activation of the mitogen activated protein kinase pathway. *Oncotarget.* (2015) 6(34), 36041–36052.
  42. *Hata M.:* Radiation therapy for angiosarcoma of the scalp: total scalp irradiation and local irradiation. *Anticancer Res.* (2018) 38(3), 1247–1253.
  43. *Ko S.:* Evolving radiation therapy techniques for scalp angiosarcoma. *Surg Oncol.* (2018) 27(4),1–2.
  44. *Singhi E.K., Moore D.C., Muslimani A.:* Metastatic Soft Tissue Sarcomas: A Review Of Treatment and New Pharmacotherapies. *P T.* (2018) 43(7), 410–429.
  45. *Florou V., Wilky B.A.:* Current and future directions for angiosarcoma therapy. *Curr Treat Options Oncol.* (2018) 19(3), 14.
  46. *Tap W.D., Jones R.L., Van Tine B.A. és mtsai.:* Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet.* (2016)

- 388(10043), 488–497.
47. Hamacher R., Kämpfe D., Reuter-Jessen K. és mtsai.: Dramatic response of PD-L1–Positive Advanced Angiosarcoma of the Scalp to Pembrolizumab. *JCO Precision*. (2018) doi: 10.1200/PO.17.00107.
  48. Ravi V., Sanford E.M., Wang W.L. és mtsai.: Antitumor response of VEGFR2- and VEGFR3-amplified angiosarcoma to pazopanib. *J Natl Compr Canc Netw*. (2016) 14(5), 499–502.
  49. Gera S., Ettl M., Gonzalez G.A. és mtsai.: Metastatic Hepatic Angiosarcoma and BRAF Inhibitor Therapy. *J Clin Epigenet*. (2017) 3:51. doi: 10.21767/2472-1158.100085.
  50. Wiesmueller F., Agaimy A., Perrakis A. és mtsai.: Dermatofibrosarcoma protuberans: surgical management of a challenging mesenchymal tumor. *World J Surg Oncol*. (2019) 17(1), 90.
  51. Mendenhall W. M., Zlotecki R. A., Scarborough M. T. és mtsai.: Dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer*. (2004) 101(11), 2503-2508.
  52. Criscione V.D., Weinstock M.A. Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the united states, 1973 to 2002. *J Am Acad Dermatol*. (2007) 56(6), 968–973.
  53. Toro J.R., Travis L.B., Wu H.J. és mtsai.: Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: an analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer*. (2006) 119(12), 2922–2930.
  54. Weiss S.W., Nickoloff B.J. CD-34 is expressed by a distinctive cell population in peripheral nerve, nerve sheath tumors, and related lesions. *Am J Surg Pathol*. (1993) 17(10), 1039-1045.
  55. Malhotra B., Schuetze S. M.: Dermatofibrosarcoma protuberans treatment with platelet-derived growth factor receptor inhibitor: a review of clinical trial results. *Curr Opin Oncol*. (2012) 24(4), 419-424.
  56. Mátrai Z., Liskay G., Plotár V. és mtsai.: Dermatofibrosarcoma protuberans multidiszciplináris kezelésével szerzett hosszú távú eredmények 26 betegnél. *Orv Hetil*. (2009) 150(41), 1894-1902.
  57. Stacchiotti S., Pantaleo M.A., Negriet T. és mtsai.: Efficacy and biological activity of imatinib in metastatic dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP). *Clin Cancer Res*. (2016) 22(4), 837–846.
  58. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Dermatofibrosarcoma protuberans Version 1.2020. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/dfsp.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/dfsp.pdf).
  59. Rodríguez Bandera A.I., Bonilla G.M., Rodríguez M.F. és mtsai.: Jellyfish-like sonographic pattern can help recognition of dermatofibrosarcoma protuberans. Report of 3 new cases and review of the literature. *Australasian Journal of Dermatology*. (2018) 60(2), 148-150.
  60. Zámolyi Sz., Vajda A., Debreczeni B. Dermatofibrosarcoma protuberans esete. *Bőrgyógyászat és Venerológiai Szemle*. (2013) 89(1), 18–22.
  61. Neoadjuvant imatinib in DFSP, sponsored by the Sarcoma Alliance for Research through Collaboration. <http://clinicaltrials.gov> 2012.
  62. A short course of neoadjuvant Gleevec (imatinib mesylate) in DFSP (NCT 00176709). <http://clinicaltrials.gov> 2012.
  63. Kamar F.G., Kairouz V.F., Sabri A.N. Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) successfully treated with sorafenib: case report. *Clin Sarcoma Res*. (2013) 3(1), 5.
  64. Ong H.S., Ji T., Wang L.Z. és mtsai.: Dermatofibrosarcoma protuberans on the right neck with superior vena cava syndrome: case report and literature review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. (2013) 42(6),707-710.
  65. Miyagawa T., Kadono T., Kimura T. és mtsai.: Pazopanib induced a partial response in a patient with metastatic fibrosarcomatous dermatofibrosarcoma protuberans without genetic translocations resistant to mesna, doxorubicin, ifosfamide and dacarbazine chemotherapy and gemcitabine-docetaxel chemotherapy. *J Dermatol*. (2017) 44(3), 21–22.
  66. Mir O., Brodowicz T., Italiano A. és mtsai.: Safety and efficacy of regorafenib in patients with advanced soft tissue sarcoma (REGOSARC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. (2016) 17(12), 1732–1742.
  67. Schadendorf D., Lebbé C., Zur Hausen A. és mtsai.: Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur J Cancer*. (2017) 71, 53-69.
  68. Stang A., Becker J.C., Nghiem P. és mtsai.: The association between geographic location and incidence of Merkel cell carcinoma in comparison to melanoma: An international assessment . *Eur J Cancer*. (2018) 94, 47–60.
  69. Harms P.W., Collie A.M., Hovelson D.H. és mtsai.: Next generation sequencing of cytokeratin 20-negative Merkel cell carcinoma reveals ultraviolet-signature mutations and recurrent TP53 and RB1 inactivation. *Mod Pathol*. (2016) 29(3), 2040-2048.
  70. Goh G., Walradt T., Markarov V. és mtsai.: Mutational landscape of MCPyV-positive and MCPyV-negative Merkel cell carcinomas with implications for immunotherapy. *Oncotarget*. (2016) 7(3), 3403-3415.
  71. Chockalingam R., Downing C., Tyring S.K. és mtsai.: Cutaneous Squamous Cell Carcinomas in Organ Transplant Recipients. *J Clin Med*. (2015) 4(6), 1229-1239.
  72. NCCN guidelines Merkel cell carcinoma version 1.2020. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/mcc.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mcc.pdf).
  73. Becker J.C., Stang A., Hausen A.Z. és mtsai.: Epidemiology, biology and therapy of Merkel cell carcinoma: conclusions from the EU project IMMOMECC. *Cancer Immunol Immunother*. (2018) 67(3), 341-351.
  74. Nghiem P., Bhatia S., Lipson E. és mtsai.: Durable tumor regression and overall survival (OS) in patients with advanced Merkel cell carcinoma (aMCC) rece-



- iving pembrolizumab as firstline therapy. *J Clin Oncol.* (2019) *37(9)*, 693-702.
75. Kaufman H.L., Russell J., Hamid O. és mtsai.: Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* (2016) *17(10)*, 1374-1385.
76. Fakiha M., Letertre P., Vuillez J.P. és mtsai.: Remission of Merkel cell tumor after somatostatin analog treatment. *Cancer Res Ther.* (2010) *6(3)*, 382-384.
77. Treatment of unresectable and/or metastatic Merkel cell carcinoma by somatostatin analogues. National Institutes of Health. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02351128>.
78. di Bartolomeo M., Bajetta E., Buzzoni R. és mtsai.: Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer.* (1996), *77(2)*, 402-408.

Érkezett: 2020. 03. 30.

Közlésre elfogadva: 2020. 03. 31.