

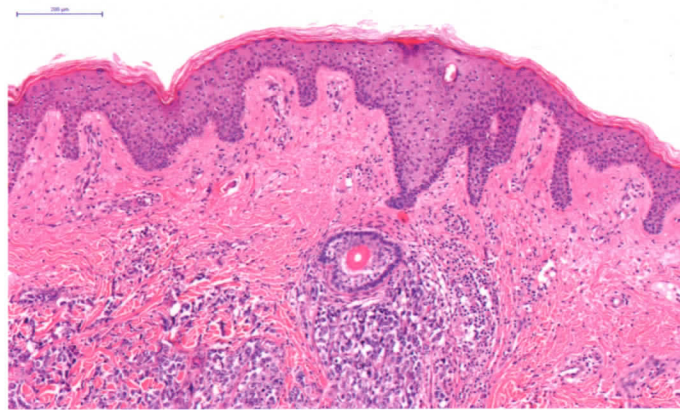
B71

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE 93. ÉVFOLYAM • 2017. • 4. SZÁM



2.a ábra

Regresszív jelenségeket mutató, noduláris komponenszt tartalmazó melanóma malignum a hát bal oldalán

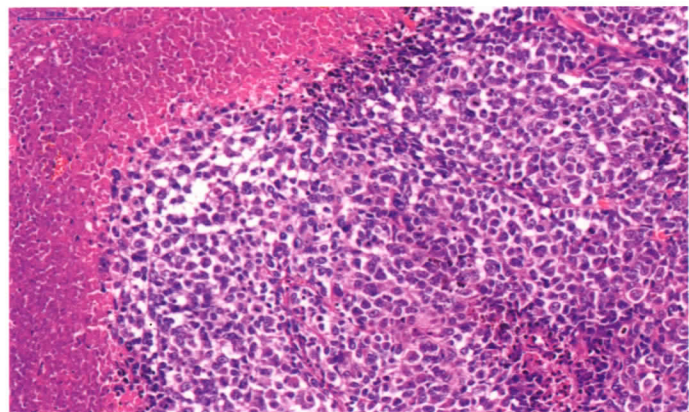


5.a-b ábra

A perifériás primitív neuroektodermális tumor szövettani képe:

a: tumorsejtfészkek a konglomerátum feletti dermisben. A bőrben lévő tumor éles határ nélkül infiltrál

b: nekrozisokkal tarkított neuroendokrin karakterű tumor, kis kerek sejtek jelenlétével a konglomerátumban. Az anapláziás sejtek szolid szerkezetűek; a trofikus nekrozis a daganat gyors progressziójára utal



Perifériás primitív neuroektodermális tumor vemurafenib kezelése során szerzett tapasztalataink melanóma malignumban szenvedő betegen

CSÁNYI ILDIKÓ DR., ÓCSAI HENRIETTE DR., VARGA JÁNOS DR., KOROM IRMA DR., VARGA ERIKA DR., NÉMETH ISTVÁN DR., HIDEGHÉTY KATALIN DR., KEMÉNY LAJOS DR., OLÁH JUDIT DR., BALTÁS ESZTER DR.

A melanoma forradalma: új korszak a terápiában

141-192 • 2017. augusztus – ISSN 0006-7768 (print) • HU ISSN 2064-261X (online)

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

Szerkesztőbizottság elnöke:

Kemény Lajos dr.

Főszerkesztő:

Temesvári Erzsébet dr.

Főszerkesztő helyettes:

Marschalkó Márta dr.

Szerkesztő:

Pónyai Györgyi dr.

A szerkesztőbizottság tagjai:

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

TARTALOM

93. évf. 2017. 4. szám

<i>Oláh Judit dr.:</i> Ajánlás: Fókuszban a melanoma	143
<i>Kis Erika dr., Kádár Zsolt dr., Juhász István dr.:</i> Előrelépések a bőr melanoma sebészi kezelésében	146
<i>Kuzmanovszki Daniella dr., Varga Anita dr., Tóth Béla dr., Szakonyi József dr., Hársing Judit dr., Wikonkál Norbert dr., Holló Péter dr.:</i> Az immunterápia aktualitásai metasztatikus melanoma malignum kezelésében	155
<i>Szabó Imre Lőrinc dr., Ócsai Henriette dr., Kiss Borbála dr., Kékedi Kriszta dr., Kósa Péter dr., Várvölgyi Tünde dr., Kun Edina dr., Kenyeres Anna dr., Szöllősi Attila Gábor dr., Remenyik Éva dr., Emri Gabriella dr.:</i> BRAF-mutáció pozitív áttétes melanoma célzott gyógyszeres kezelése	160
<i>Gorka Eszter dr., Czirbesz Kata dr., Gézsi András, Liszkay Gabriella dr.:</i> Vemurafenib-cobimetinib kombinációs terápia és saját kezdeti tapasztalataink	168
<i>Csányi Ildikó dr., Ócsai Henriette dr., Varga János dr., Korom Irma dr., Varga Erika dr., Németh István dr., Hídeghéty Katalin dr., Kemény Lajos dr., Oláh Judit dr., Baltás Eszter dr.:</i> Perifériás primitív neuroektodermális tumor vemurafenib kezelése során szerzett tapasztalataink melanoma malignumban szenvedő betegen	173
<i>Lengyel Zsuzsanna dr., Baltás Eszter dr., Gyulai Rolland dr.:</i> Gyógyítható lesz-e a melanoma? Perspektívák a melanoma kezelésében	179
In Memoriam Prof. Dr. Stefania Jablonska	185
In Memoriam Dr. Galgóczy József	187

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

President of editorial board:

L. Kemény MD

Editor – in – chief:

E. Temesvári MD

Deputy editor – in – chief:

M. Marschalkó MD

Editor:

Gy. Pónyai MD

Editorial Board:

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

CONTENTS

Vol. 93. N° 4. 2017.

Judit Oláh:

Recommendation: Melanoma in focus 143

Erika Kis, Zsolt Kádár, István Juhász:

Progress in the surgical treatment of cutaneous melanoma 146

Daniella Kuzmanovszki, Anita Varga, Béla Tóth, József Szakonyi, Judit Hársing, Norbert Wikonkál, Péter Holló:

Topicalities of immunotherapy for the treatment of the advanced malignant melanoma 155

Imre Lőrinc Szabó, Henriette Ócsai, Borbála Kiss, Kriszta Kékedi, Péter Kósa, Tünde Várvolgyi, Edina Kun, Anna Kenyeres, Attila Gábor Szöllősi, Éva Remenyik, Gabriella Emri:

Targeted therapy for BRAF-mutation positive metastatic melanoma 160

Eszter Gorka, Kata Czirbesz, András Gézsi, Gabriella Liszkay:

Our experiences with the combination therapy of vemurafenib and cobimetinib in metastatic melanoma patient 168

Ildikó Csányi, Henriette Ócsai, János Varga, Irma Korom, Erika Varga, István Németh, Katalin Hideghéty, Lajos Kemény, Judit Oláh, Eszter Baltás:

Clinical experiences with vemurafenib treatment of peripheral primitive neuroectodermal tumor in a patient suffering from malignant melanoma 173

Zsuzsanna Lengyel, Eszter Baltás, Rolland Gyulai:

Will melanoma be curable? Perspectives in melanoma therapy 179

In Memoriam Stefania Jablonska 185

In Memoriam József Galgóczy 187

Ajánlás Fókuszban a melanoma

Recommendation Melanoma in focus

OLÁH JUDIT DR.
Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

„No one should die of malignant melanoma.”

Ackermann AB. 1985.

Ifjú bőrgyógyász gyakornokként a „kék újságot” (Journal of American Academy of Dermatology) lapozgatva megakadt a szemem Ackermann professzor fenti című szerkesztőségi levelén (1). Három évtized távlatából is jól emlékszem, akkor mélyen elgondolkodtatott a kérdés, hogy tényleg senki nem halhatna meg melanomában? Ki tudja, talán tudat alatt még a dermatológián belüli szakmai érdeklődésem is meghatározhatta ez a mélyen szántó gondolat, de biztosan még ma is motivál. Sokszor eszembe jut, főleg amikor végstádiumban lévő melanomás betegekkel kell latolgatnunk a szóba jövő kezelések várható eredményét. Sajnos bő harminc év alatt sem valósult meg az Ackermann-féle vízió, így napjainkban is a melanoma malignumban szenvedő páciensek hatékony kezelésének problematikája jelenti a bőrgyógyászati onkológia központi kérdését.

Beszédes szám adatok jelzik, hogy miért jelent még mindig fókuszpontot ez a téma. Jól ismert, hogy a bőrdaganatok mindössze 5%-át képviseli ugyan a melanoma, viszont a bőrdaganatok okozta halálozás 71%-ért felelős ugyanez. Nem szabad elfelejtenünk azt sem, hogy a 15-29 éves korosztály második leggyakoribb malignomája a fehérbőrűek körében, így a melanoma miatt elvesztett életévek száma is igen magas. Az incidenciája – egy-egy szórványos megtorpanástól eltekintve, mint pl. Ausztráliában – továbbra is rohamosan növekszik a világ fejlett országaiban, elsősorban Európában. Whiteman és munkatársai ausztrál, észak-amerikai, új-zélandi és különböző európai országok melanomás betegeinek harminc éves adatait megvizsgálva azt találták, hogy a növekvő várható élettartam miatt a jövőben elsősorban az idősebb generációban – főleg a nyolcvan év felettieknél – jósolható jelentősebben növekvő melanoma incidencia (2).

A Nemzeti Rákregiszter adatait áttekintve hazánkban is hasonló jövőkép prediktálható ezen a téren: évről-évre növekszik az új melanomás betegek száma, mely mostanában már jóval meghaladja a kétezeret (<http://www.onkol.hu/hu/rakregiszter-statisztika>).

Kivételes helyzetet teremt a bőrgyógyászok számára, hogy a melanomák legnagyobb hányada megtekintéssel könnyen diagnosztizálható és egyszerű sebészi kimetszéssel meggyógyítható lenne, mégis háromszáz felett van évente azoknak a pácienseknek a száma Magyarországon, akit ennek ellenére elvesztünk e festékes daganat áttétei következtében.

Magyarországon a daganatok, köztük a melanoma szűrése a Nemzeti Rákellenes Program irányvonala értelmében elsősorban házi orvosi feladat. A gyanús léziók konzultálásában vesznek részt az általános bőrgyógyászati szakrendelések, majd a valódi daganatok kezelése optimális esetben az arra szakosodott bőr-onkológiai központokban valósul meg. Láthatóan nincs olyan bőrgyógyász kolléga, aki valamilyen mértékben ne lenne résztvevője a bőrdaganat prevenció valamelyik szintjének.

A melanoma primer prevenció helyzete hazánkban

A magyarországi népesség legalább kétharmada fényérzékenysége alapján legfeljebb a bőrdaganat szempontjából közepes vagy alacsony kockázatot hordozó (Fitzpatrick III-IV) bőrtípushoz tartozik, ennek ellenére relatíve magas a bőrdaganatok – köztük a melanoma – előfordulásának gyakorisága. A kedvezőtlen epidemiológiai adatokért elsősorban a jelentős napfényterhelés tehető felelőssé.

Korábban régióinkban, Szegeden egészséges gimnazisták körében végeztünk szűrővizsgálatokat, melyben kiderült, hogy nagyrészt már gyermekkorban extrém mennyiségű nap-

Levelező szerző: Dr. Oláh Judit
e-mail: lazarne.olah.judit@med.u-szeged.hu

fény éri a bőrt, majd ennek nyomán korán megjelennek az UV-fény okozta károsodás jelei. A tinédzserek húsz százaléka szeplős és hetven százalék feletti azoknak az aránya, akik több solaris lentigót hordoznak a bőrükön már ilyen fiatalon. Mindezen túl, környezetünkben minden negyedik tinédzszernek a melanoma kockázat szempontjából legfontosabb fenotípusos markerként számon tartott ún. dysplasticus anyajegy is van a bőrén (3).

A bőrdaganatok és köztük a melanoma primer prevenciójának jelenleg egyetlen ismert módja a károsító UV-sugarak elleni védekezés. Ennek tudatosítása az egészséges lakosok körében és a hozzánk forduló pácienseknél fontos bőrgyógyászati feladat és felelősség. Egy-egy szakmai konferencián látva fiatal és tapasztalt kollégáink napbarnítottságát, mi magunk sem mutatunk jó példát ebből a szempontból a környezetünk felé.

Az egészséges felnőtt lakosság UV-fény expozíciójára és napozási szokásaira vonatkozó releváns adatokat az Országos Melanoma Napon résztvevők körében történt felmérésekből meríthetünk. Mindenki által jól ismert, hogy a Magyar Dermatológiai Társulat évente szervez bőrdaganatokkal kapcsolatos tanácsadást országsszerte, melyben az idei 2017-ben a tizenegyedik volt a sorban. A praktizáló bőrgyógyászok közel kétharmada legalább egy alkalommal aktívan részt vett ezeken a rendezvényeken, mely mindenképpen becsülendő. Ezek keretén belül csak 2009-ben és 2010-ben közel ötezer fő jelentkezett önkéntes „bőrszűrésre”. A körükből származó adatokból kiderül, hogy a fiatal korosztályhoz tartozó, magasan képzett nők jelentős hányada nemcsak napozik, de többször is le is ég. A 35 év alattiak egyharmada a napozáson kívül még rendszeresen jár szoláriumba is, mely tovább növeli a bőrdaganat kockázatot hazánkban. Összehasonlítva adatainkat a környező országokból származó mutatókkal, a szoláriumozás szempontjából itthon az európai átlaghoz képest jelentősen rosszabb a helyzet (4).

A prevenció második meghatározó lépcsője: a melanoma korai felismerése

A melanoma korai felismerését alapvetően két tényező határozza meg. A korai diagnózis lehetőségének egyik fő pillére, hogy az érintettek megfelelően tájékozottak legyenek a bőrdaganatok gyanújeleiről, köztük a melanoma sajátosságairól és időben forduljanak orvoshoz. A másik meghatározó tényező a vizsgáló orvos gyakorlata, diagnosztikus pontossága a bőrdaganatok kórismezésében. Mivel a házi orvosok szerepe jelenleg kulcsfontosságú a lakosság bőrgyógyászati szűrésében és a kockázati csoportok kiválasztásában, így a házi orvosok rendszeres bőrgyógyászati onkológiai képzése nélkülözhetetlen lenne a szekunder prevenció eredményessége érdekében. A bőrgyógyászati képi diagnosztika fejlődése révén egyre inkább javuló tendenciát mutat a vékony, így jó eredménnyel kezelhető melanomák aránya az országban, melyet több hazai felmérés is demonstrál (5–7).

Büszkeséggel tölt el, hogy egy dermatoszkópia használatával kapcsolatos európai felmérésben több százan vettünk részt hazánkban, demonstrálva ezzel, hogy egyre többen

végzik rutinszerűen ezt az egyszerű diagnosztikus eljárást itthon (8, 9).

Forradalom zajlik a melanomás betegek kezelésében

A melanoma műtéti kezelésében a primer tumor eltávolítás radikalitásának csökkentése és az őrszemnyirokcsomó biopsziával megvalósítható ún. szelektív blokkdiszekciók révén már a 90-es évektől elindult egy jelentős szemléletváltás. A sebészeti ellátás evidenciáit, a jelenlegi elvárásokat a műtéti eljárások tekintetében *Kis Erika* és munkatársai foglalják össze.

Az utóbbi néhány év molekuláris genetikai és immunológiai alapú kutatási eredményei forradalmasították a metasztatikus melanoma gyógyszeres kezelését is. 40 éven át különféle kemoterápiás szerekkel hiába történtek próbálkozások. 2011. óta viszont nyolc olyan új regisztrált gyógyszer került az onkológiai palettára, mely alapvető szemléletváltást és jobb terápiás hatást eredményezett a mindennapi gyakorlatban ezen a téren. Szerencsére két irányban is előrelépések történtek a gyógyszerkutatásban, egyrészt az immunrendszer ellenőrzőpontjainak gátlása révén értek el sikereket, másrészt a molekuláris driver mutációk mint célpontok ellen kifejlesztett inhibitorok adtak a korábbiakhoz viszonyítva jelentős túlélési előnyt a metasztatikus melanomában szenvedő pácienseknél. Sajnálatos, hogy ezen innovatív gyógyszerek elérhetősége azonban csak helyi-közel tekinthető optimálisnak a hazai betegek számára, számos konfliktus helyzetet okozva ezzel a kezelőszemélyzetnek. A finanszírozási probléma azonban nem egyedi, számos európai országban is fellelhető egyenlőtlenségek ezen a téren (10).

Jelen kiadványban az immunonkológia újdonságairól *Kuzmanovszki Daniella* és munkatársai, míg a molekulárisan célzott kezelésekről *Szabó Imre Lőrinc* és munkatársai számolnak be. Olvashatunk célzott kezelésekről szóló hazai tapasztalatokról *Gorka Eszter* és munkatársainak közleményében, valamint *Csányi Ildikó* és munkatársai betegbemutatásában. *Lengyel Zsuzsanna* és munkatársai azokról az ígéretes új terápiás modalitásokról számolnak be, melyek a közeljövőben újabb terápiás sikereket vetítenek elő.

Összességében e bevezető gondolatokkal szemléltetni kívántam, hogy mind a primer, mind a szekunder melanoma prevenció szintjén is vannak hiányosságok hazánkban. A bőrdaganatok növekvő gyakoriságának megfékezésére sürgető a helyi viszonyokhoz igazodó, többszintű prevencióstratégia kidolgozása, melyben a bőrgyógyászok szakmai és társadalmi felelőssége egyaránt rendkívüli.

A bőrgyógyász szakemberek felelőssége az is, hogy a lakosok hiteles forrásból tájékozódhassanak az írott és digitális médiából a bőrrák kockázati tényezőiről és a megelőzés legfontosabb elemeiről. Mindezek alapján nyilvánvaló, hogy továbbra is sok munka vár ránk, amíg elérhetjük az áhított célt, hogy szinte senkit ne veszítsünk el melanomában.

A fentiek szellemében jó szívvel ajánlom a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Melanoma különszámát min-

den bőrgyógyász Kollégának magam és a szerzők nevében, bízván abban, hogy mindenki talál érdekességet és sok újdonságot a cikkekben. Nem titkon reméljük, hogy a fiatalok közül mind többen és többen kapnak kedvet a rohamosan fejlődő, a nehézségei ellenére mégis csodálatos, a jövőben várhatóan sikerélményekben is gazdagodó onkodermatológia műveléséhez.

IRODALOM

1. *Ackerman A. B.*: No one should die of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* (1985) *12* (1 Pt 1), 115-116.
2. *Whiteman D. C., Green A. C., Olsen C. M.*: The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. *J Invest Dermatol* (2016) *136* (6), 1161-1171.
3. *Csoma Z., Erdei Z., Bartusek D. és mtsai.*: The prevalence of melanocytic naevi among schoolchildren in South Hungary. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2008) *22* (12), 1412-1422.
4. *van der Leest R. J., de Vries E., Bulliard J. L. és mtsai.*: The European melanoma skin cancer prevention campaign in Europe: characteristics and results of 2009 and 2010. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2011) *25* (12), 1455-1465.
5. *Balaton T., Liszkay G., Miklós Z. és mtsai.*: A melanoma malignum epidemiológiája. Klinikai tapasztalatok az Országos Onkológiai Intézetben. *Orv Hetil* (2011) *152* (25), 1000-1006.
6. *Janka E. A., Kékedi K., Kósa P. és mtsai.*: Melanoma incidencia Hajdú-Bihar megyében a 2000-2014 közötti időszakban. *BVSZ* (2017) *93* (3), 88-93.
7. *Tóth V.* A melanoma korai felismerését javító prevenció program szükségessége hazánkban az epidemiológiai adatok tükrében. *Magy Onkol* (2016) *60*, 78-83.
8. *Forsea A. M., Tschandl P., Zalaudek I. és mtsai.*: The impact of dermoscopy on melanoma detection in the practice of dermatologists in Europe: results of a pan-European survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2017) *31* (7), 1148-1156.
9. *Forsea A. M., Tschandl P., del M. V. és mtsai.*: Factors driving the use of dermoscopy in Europe: a pan-European survey. *Br J Dermatol* (2016) *175* (6), 1329-1337.
10. *Kandolf S. L., Peris K., Hauschild A. és mtsai.*: More than 5000 patients with metastatic melanoma in Europe per year do not have access to recommended first-line innovative treatments. *Eur J Cancer* (2017) *75*, 313-322.

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS LAPJA

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Nyílt hozzáférés | Internet: www.derma.hu

Iroda vezetője: Beja Katalin

E-mail: huderm@bor.sote.hu | Tel.: 267-4685

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

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

Internet: www.derma.hu | Open access

Leader of the office: Katalin Beja

E-mail: huderm@bor.sote.hu | Phone: 267-4685

Előrelépések a bőr melanoma sebészi kezelésében

Progress in the surgical treatment of cutaneous melanoma

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, Klinikai Központ, Bőrgyógyászati Klinika, Debrecen³

ÖSSZEFOGLALÁS

A melanoma malignum kezelésében a korábbi mechanikus szemléletet felváltotta az ún. biológiai szemlélet, melynek során a szervezet tumorelles mechanizmusait igyekszünk támogatni. Ez a szemléletváltás a melanoma sebészeti kezelésben a primer tumor körüli biztonsági zóna lecsökkentéséhez és az őrszem (sentinel) nyirokcsomó biopszia bevezetéséhez vezetett. A melanoma terápiájában manapság a sebészre négy meghatározó feladat hárul: a primer tumor eltávolítása, sentinel nyirokcsomó biopszia valamint blokkdiszekció elvégzése és a bőrmetsztázisok sebészi ellátása. Jelen összefoglaló közleményben a szerzők a legfrissebb nemzetközi irányelvek, tudományos eredmények és saját gyakorlatuk alapján részletes áttekintést nyújtanak a melanoma műtéti ellátásáról, beszámolnak a nem rezekálabilis bőrátétek kezelésében használatos új eljárásról, a házában is elérhető elektrokemoterápiáról.

Kulcsszavak:
melanoma malignum – biztonsági zóna – sentinel nyirokcsomó – blokkdiszekció – elektrokemoterápia

SUMMARY

Recently the biological approach dominates in the treatment of malignant melanoma, which means the support of the antitumor defense of the organism. This view has led to diminished safety margins at the removal of the primary tumor and introduction of sentinel lymph node biopsy. Nowadays surgeons have four main tasks in the treatment of melanoma: excision of primary tumor, sentinel lymph node biopsy, regional lymph node dissection, and surgical treatment of the metastases. Based on the latest international guidelines, published data, and best practices authors summarize the current surgical therapies of cutaneous malignant melanoma, and also account on electrochemotherapy, which is a new, effective treatment of the irresectable cutaneous metastases.

Key words:
malignant melanoma – safety zone – sentinel lymph node biopsy – regional lymph node dissection – electrochemotherapy

Történeti áttekintés

A melanoma malignum mai terápiás gyakorlatára is kiható előzmények másfél évszázados patológiai elveken nyugszanak. A XIX. századi orvoslás meghatározó személyisége, Virchow, német patológus nézete (lépcsőzetes, nyirokutatkon a nyirokcsomókba, majd innen a véráramba történő tumorterjedés) determinálta a daganatok, így a melanoma sebészetét is. Handley, angol patológus konstatálva a daganat természetét, 1907-ben tett javaslatot a primer melanoma sebészi ellátására. Ajánlása szerint a melanomát 2 és fél cm-nyi ép bőrszegéllyel kell eltávolítani és a metszést a bőr alatt,

ferdén, a subcutison át még további 2 és fél centiméterrel megnagyobbítani úgy, hogy a metszés hatoljon át a fascián, az izmokba. Javaslat 5 cm-es biztonsági zónaként ment át a sebészi köztudatba és több mint 70 évig uralkodott a gyakorlatban. A radikális sebészeti ellátás dacára gyakori volt a lokális kiújulás, a távoli áttét, és alacsony maradt a túlélés. A patológiai prognosztikus paraméterek következetes alkalmazása és a túlélés multifaktoriális elemzése elősegítette annak felismerését, hogy nem a sebészeti zóna nagysága, hanem a tumor előrehaladottsági állapota határozza meg a túlélést. Az első közlemény, mely megkérdőjelezi a melanoma sebészetében a fenntartások nélküli radikalitást, Bres-

Levelező szerző: Kis Erika dr.
e-mail: kis.erika.gabriella@med.u-szeged.hu

low és Macht nevéhez fűződik, akik 66 eset elemzése alapján megállapították, hogy 0,76 mm tumorvastagság alatt a kimetszés szélessége nem befolyásolja a túlélést. Az 1970-es években a fent leírt mechanikus szemléletet felváltotta az ún. biológiai szemlélet, melynek során a szervezet tumorelles mechanizmusait igyekszünk támogatni. A 90-es évek elején, Morton munkássága nyomán kezdett el terjedni a sentinel nyirokcsomó biopszia (SLNB). A módszer lényege, hogy a nyirokutakon terjedő tumor által először elért nyirokcsomót, az ún. őrszem nyirokcsomót távolítjuk el, és csak abban az esetben végzünk blokkdisszekciót is, ha az őrszem nyirokcsomó a részletes patológiai vizsgálatot követően pozitívnak bizonyult. Így a korábban szokásos ún. elektív blokkdisszekciók száma jelentősen csökkent, ezáltal a kellemetlen műtéti szövődményekről számos beteget mentesíteni lehet.

A szemléletváltás vezetett a biztonsági zóna lecsökkenéséhez is. A modern felfogásban a biztonsági zóna nagysága az előzetes szövettani vizsgálat alapján megállapított maximális tumorvastagsághoz, esetleg a klinikai vizsgálat becsült vastagsághoz igazodik (1. táblázat).

Napjainkban a melanoma terápiájában a sebészre négy fő feladat hárul:

- a primer tumor eltávolítása
- a sentinel nyirokcsomó eltávolítása (SLNB)
- blokkdisszekció elvégzése
- metasztázisok sebészi kezelése

A dolgozatban a felsorolt négy fő kérdéskör áttekintését tűztük ki célul a jelenlegi irányelvek és legújabb irodalmi adatok tükrében. Az általunk elfogadott és javasolt sebészi kezelések folyamatát összefoglaló algoritmust az 1. ábrán mutatjuk be.

I. A primer tumor eltávolítása

Melanoma gyanúja esetén az elváltozást a mielőbbi szövettani vizsgálat érdekében el kell távolítani. A primer tumor teljes („in toto”) eltávolítását kell preferálni, mely többnyire helyi érzéstelenítésben kivitelezhető.

Az ESMO irányelve alapján a melanoma diagnózis felállításához nélkülözhetetlen a lézió teljes vastagságú kimetszése minimális ép zónával, melyből a kórismét kellően tapasztalt szövettani vizsgálóhelyen kell felállítani (1).

Az NCCN a gyanús elváltozás kimetszését 1-3 mm-es ép zónával javasolja úgy, hogy a metszés iránya illeszkedjen a további terápiai tervbe (2). Ennél szélesebb zónát a SLNB kivitelezhetősége miatt nem javasolnak.

Az arcon, tenyéren, talpon, fülön, nemi szerveken, ujjakon és a köröm alatt elhelyezkedő primer tumoroknál, illetve olyan esetekben, amikor az elváltozás túlságosan nagyméretű, gyakran nem kivitelezhető az éppen történő kimetszés. Kivételesen, ezekben a válogatott esetekben elfogadható részleges biopszia vétele az elváltozás klinikailag legvastagabbnak ítélt részéből (2), melynek meghatározásában segítséget nyújthat a bőr ultrahangos vizsgálata (3).

A shave biopszia értelemszerűen befolyásolhatja a szövettani diagnózist és megnehezíti a Breslow-féle vastagság pontos megítélését. Klinikailag kevésbé gyanús léziókon

azonban az NCCN szerint elfogadható elvégezni (pl. a széles shave biopszia segíthet lentigo maligna pontos diagnózisának felállításában).

A terápiai tervben értékelhető szövettani leletnek a diagnózison túl tartalmaznia kell a melanoma histopathológiai altípusát (superficialisan terjedő (SSM), nodularis (NMM), lentigo maligna melanoma (LMM), acrolentiginosus melanoma (ALM)), a tumor vastagságát mm-ben (Breslow), nyilatkozni kell az ulceráció jelenlétéről vagy hiányáról, a dermalis mitosisok számáról mm²-ként (ún. hot spot területet figyelembe véve), a microsatellitakról, ha van, valamint az eltávolítás épségéről (mély és oldalsó sebészi szél tumormentes-e), továbbá a patológiai tumor stádiumról.

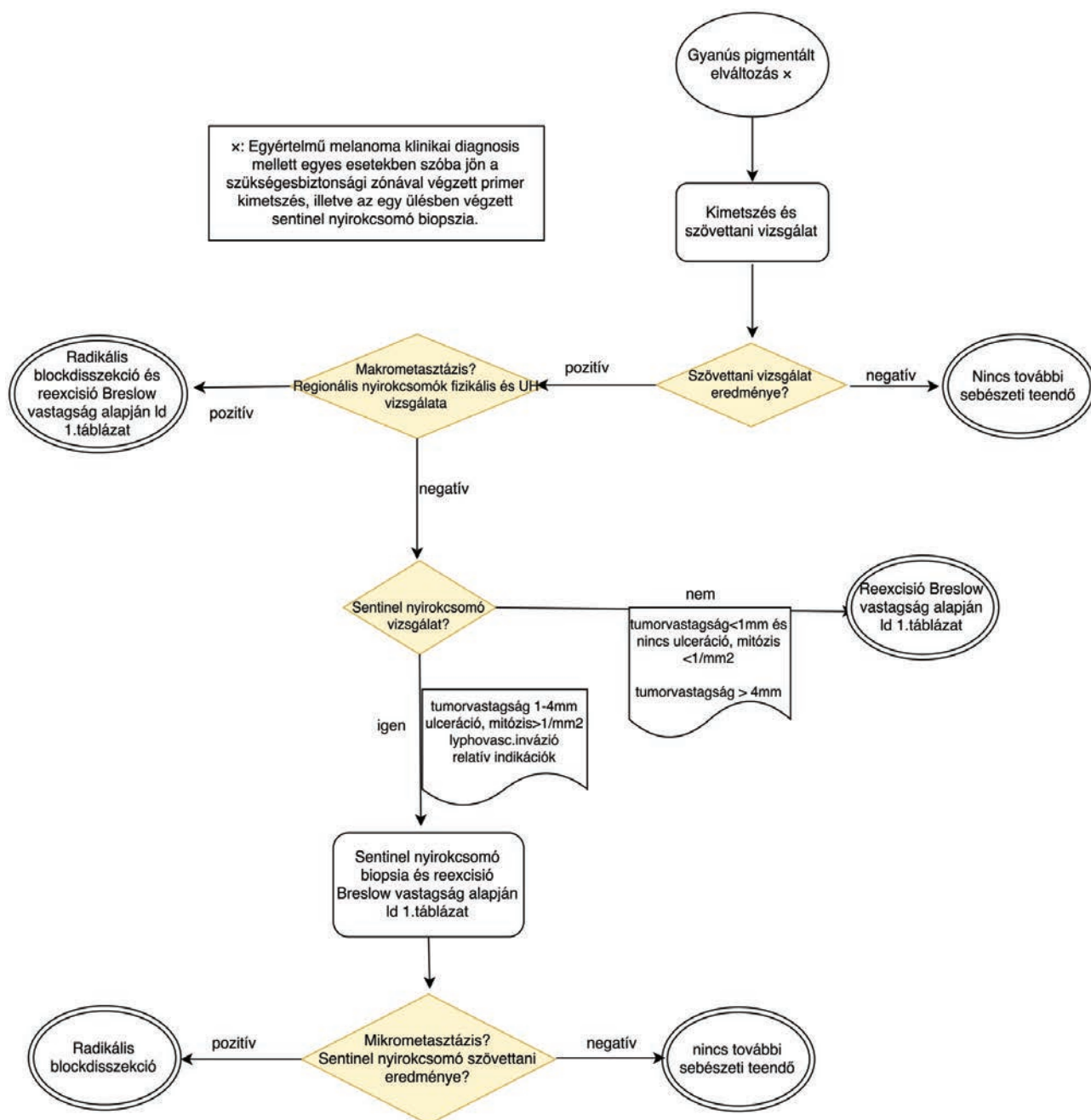
További ajánlott adatok, melyek a terápiai terv felállításában szintén fontosak lehetnek: a Clark-szerinti inváziós mélység (< 1 mm melanomák esetén van elsősorban jelentősége), regresszió, növekedési fázis (horizontalis/verticális), domináló sejttípus, tumort infiltráló lymphocyták, lymphovascularis invázió, perineuralis terjedés, előzetes naevus fennállása.

A szövettani verifikálást követően, a patológiai paraméterek alapján minél korábban -lehetőleg 4 héten belül – *definitív műtétet kell végrehajtani a megfelelő biztonsági zónával*. Több évtizeden keresztül folyt vita a biztonsági zóna nagyságáról, amelyet számos randomizált vizsgálat eredménye zárt le.

A WHO által kezdeményezett 612 főből álló, ≤ 2 mm primer melanomában szenvedő beteget magába foglaló prospektív randomizált vizsgálat eredményei megerősítették, hogy a túlélést nem befolyásolja a szűkebb, 1 cm-es kimetszés 2 mm-nél vékonyabb melanomák esetén (4, 5). Az optimális biztonsági zóna meghatározására végzett szisztematikus review és metaanalízis arról számol be, hogy melanoma esetén a legalább 1 cm-es, de nem nagyobb, mint 2 cm-es sebészi kimetszés a megfelelő (6–8). Az irányelvek jelenlegi ajánlásai maximum 2 cm-es biztonsági zónát javasolnak, és ezt támasztják alá a közelmúlt nagy retrospektív analízisei is, melyeket a prospektív randomizált tanulmányok alapján alkottak (9–14).

Kimetszés szempontjából a *lentigo maligna és az in situ melanoma* különleges helyet foglalnak el, mert jellegükből adódóan megjósolhatatlan, hogy a látható tumor szélétől milyen távol található még a subklinikus terjedés, ami esetenként akár néhány cm is lehet (15–17.) Több retrospektív analízis is azt igazolta, hogy az >5mm-es sebészi szél gyakran szükséges a melanoma in situ szövettanilag teljes eltávolításához, különösen a lentigo maligna altípus esetén (18–20.). Utóbbinál ezért javasolják a Mohs-féle sebészi technikát vagy a szakaszos kimetszést pontos szövettani kontrollal (21–23).

A melanoma in situ ellátásnak arany standardja a sebészi kimetszés legalább 5 mm-es biztonsági szegéllyel, de előfordul, hogy a beteg kísérőbetegségei, vagy kozmetikai megfontolások miatt ez nem kivitelezhető. Ilyen esetekben szóba jön az irradiáció alkalmazása, esetleg helyileg adott imiquimod, amelyről azonban tudnunk kell, hogy ún. off label alkalmazásnak számít (2).



1. ábra
A melanoma malignum sebészeti kezelésének folyamatábrája

A jelenleg érvényben lévő nagy irányelvek javasolt biztonsági zónáit az 1. táblázatban foglaltuk össze, melyek meg- egyeznek a NICE és a SIGN irányelveinek ajánlásával is (24,25). Ezek szerint az 1 mm vastagság alatti tumorok ese- tén 1 cm-es biztonsági zóna elegendő. 1-2 mm közötti tu- morok esetén 1-2 cm, míg 2 mm feletti vastagságnál 2 cm javasolt. In situ melanoma esetén 5 mm-es biztonsági zóna már megfelelő (1. táblázat).

A fej-nyaki, acralis területen lévő, vagy nagyméretű MM esetén speciális esetekben a sugárterápia alternatív lehetősé- geként szolgálhat. Subungvális melanoma esetében cson- koló műtét csakis egyértelmű diagnózis esetén indokolt, és

az amputációt az ízület feletti csont magasságában kell el- végezni (2).

Egyértelmű melanoma klinikai diagnózis esetén szóban jöhet a szükséges biztonsági zónával végzett primer kimet- szés a tumor paramétereire igazodva akár az SLNB-vel egy ülésben is.

A primer tumor eltávolítása során kialakult defektus zárása

A daganat onkológiai határainak kijelölése és ép széllel történő eltávolítása után kerülhet sor a kialakult defektus zárására, a hiányzó szövetek pótlására.

WHO által javasolt biztonsági zóna (2007)	
Tumor vastagság	Biztonsági zóna
In situ	0,5 cm
< 1 mm	1 cm
1-2 mm	1 cm
2-4 mm	2 cm
> 4 mm	2 cm

Biztonsági zóna a NCCN 2017-os irányelve alapján		
T	Tumor vastagság	Biztonsági zóna
Tis	In situ	0,5-1,0 cm
T1	< 1,0 mm	1,0 cm
T2	1,01-2,0 mm	1,0-2,0 cm
T3	2,01-4,00 mm	2,0 cm
T4	> 4,00 mm	2,0 cm

ESMO 2015	
Breslow	Biztonsági zóna
In situ	0,5 cm
≤ 2 mm	1 cm
> 2 mm	2 cm

1. táblázat

Biztonsági zóna definitív sebészeti ellátásnál

A daganat eltávolítása után keletkező szövethiány pótlása különböző módszerekkel történhet:

- sebzés primer varrattal a sebszék felpreparálása után
- bőr szabad átültetéssel
- helyi-, távoli- valamint mikrosebészeti lebenyekkel
- környező szövetek megnyújtásával (szövetexpanderek)

A helyreállító műtét elvégezhető a daganat eltávolítása után azonnal, vagy később, választott időben. Törekedni kell arra, hogy a helyreállító műtét az eredetihez hasonló funkcionális és esztétikai értékű állapotot hozzon létre. A szövetszövetpótlás során az adóhelyen keletkező esztétikai torzulást, működészavart a legcsekélyebb mértékűvé kell tenni.

Recidívára hajlamos daganatok esetén a funkcionális és esztétikai szempontból kedvezőbb lebenyek helyett a daganat korai kiújulásának felismerése érdekében inkább szabad bőrátültetés végezhető. Helyi recidíva és távoli áttét mentesség esetén, onkológiai szempontból indokolt időtartam eltelte után a végleges helyreállító műtét elvégezhető (26).

II. Sentinel nyirokcsomó biopszia (SLNB)

A melanoma terjedése során leggyakrabban a nyirokutakon keresztül a regionális nyirokcsomókba ad áttétet. Azt

a nyirokcsomót, amelyet először infiltrál a daganat, őrszem vagy sentinel nyirokcsomónak (SLN) nevezzük. Az őrszem nyirokcsomó szövettani eredménye fontos prognosztikai faktor (2, 27–29).

A SLNB csaknem mindig a definitív kimetszéssel egy időben történik. A primer daganat eltávolítását követően a reexcízió és őrszem nyirokcsomó biopszia elvégzésével célszerű 4-6 hetet várni, hogy az ún. *in transit* tumorsejtek elérjék a nyirokrégiót, megelőzve ezzel, hogy a primer tumor eltávolításával esetlegesen a nyirokutakba kerülő daganatsejtek később manifesztlódó áttét kiindulásául szolgáljanak.

A széles kimetszés, a rekonstrukcióhoz használt lebenyforogatók és a bőrátültetések is rontják a releváns nyirokelvezetést, és ezzel a SLNB pontosságát, bár a technika hitelességét célzó ilyen irányú vizsgálatok ritkák.

Az SLNB koncepciója egyszerű, a technikai kérdések pontosan kidolgozottak, a világ sok centrumában mégis megszámlálhatatlan variációban alkalmazzák az alapttechnikát. A SLN sikeres azonosítása és leírása a pontosan meghatározott és szervezett kooperáción múlik a nukleáris medicina, a sebészet és a szövettan között.

Az SLNB technika során általában kettős jelölést végzünk: a nyirokcsomó preoperatív elvégzett dinamikus lymphoscintigráfiáját követően az izotóppal jelölt nyirokcsomót intraoperatív gamma szonda segítségével azonosítjuk. A vizuális kontroll elősegítése érdekében ezt a műtét során peritumorálisan injektált isosulfan blue vagy methylenkék festéssel egészíthetjük ki. Az őrszem nyirokcsomó eltávolítását mindig követnie kell a terület gamma-szondával történő részletes átvizsgálásának is, mert az esetek egy részében (kb. 25%) egynél több sentinel nyirokcsomó azonosítható. Végtagsi distális tumor lokalizáció esetén a potenciális kettős drenázs miatt az axilla mellett a könyökhajlat, illetve az inguinalis régió mellett a térdhajlat átvizsgálását is fontosnak tartják (27).

Bár a SLN azonosítás ezen technikájának sikeréről számos publikáció számol be (30–34), fontos tudni, hogy az MSLT-I és egyéb retrospektív sorozatok eredményei alapján az *ál-negatív SLN ráta a 20%-ot is eléri* (29, 31, 33–39). A SPECT scanning pontosíthat ezen a technikán, különösen anatómiailag nehéz területeken, mint a fej-nyak régió, vagy ha a primer tumor leárnyékolja a gyenge aktivitású SLN-t a közelsége miatt (40, 41).

A SLNB szövődményei

A SLNB-nak alacsony, 5-10% a szövődmény rátája és két prospektív randomizált vizsgálat eredményei szerint is jóval kedvezőbb a regionális blokkdiszekciók következtében kialakuló komplikációkhoz viszonyítva (35, 42).

A leggyakoribb szövődmények a sebszétválás, fertőzés, szeróma/hematoma és lymphoedema; de leírtak még idegsérülést, thrombophlebitist, mély vénás thrombózist, és vérzést is (43, 44). A beadott kék festéssel kapcsolatos allergiás reakcióról szintén beszámoltak (35, 45, 46). A szövődmények kockázata az inguinalis régióban végzett SLNB-nál magasabb, különösen a nyirokoedemáé, összehasonlítva az axillával és nyaki régióval (42, 47).

A sentinel nyirokcsomó prognosztikai és terápiás értéke
Több retrospektív vizsgálat adatai szerint a klinikailag nyirokcsomó negatív, nem metasztatizáló betegek esetén elvégzett SLNB eredménye a legfontosabb prognosztikai faktor a betegség progressziója és a betegségmentes túlélés tekintetében is (37–39, 48, 49).

A vékony (< 1 mm) melanománál a SLN pozitivitás nagyon alacsony, a legtöbb vizsgálatban 5% körül mozog. Antbacka és Gershenwald vizsgálata szerint (50) 0,75 mm-nél vékonyabb melanomák esetén 2,7%, 0,75-1mm vastagságnál 6,2% arányban észleltek SLN pozitivitást. A vékony melanomás betegek esetén a SLNB prognosztikai értéke nem világos. Számos vizsgálat hozta összefüggésbe általában a SLN pozitivitást rosszabb betegségmentes és betegségspecifikus túléléssel (48, 51, 52), míg mások arról számoltak be, hogy ezek között nincs összefüggés (53, 54).

Bár a SLNB eredménye nagyon fontos a staginghez, a betegségspecifikus túlélést a primer tumor vastagságától függetlenül nem javítja (35). Egy nagy multicentrikus vizsgálatban a SLNB növelte a túlélést a közepesen vastag (1, 2-3,5 mm) primer melanoma csoportban nyirokcsomó érintettség esetén, a vizsgálat teljes beteganyagát tekintve azonban a túlélés nem javult (vastag primer tumoros csoport, és azok, akiknél nem alakult ki később nyirokcsomó metasztázis) (35).

A sentinel nyirokcsomó biopszia indikációja

Amennyiben a szövettani vizsgálat malignus melanomát diagnosztizál és a tumor abszolút vastagsága 1 és 4 mm között van, sentinel nyirokcsomó biopsziát kell végezni. Az ESMO ajánlása szerint SLNB-t csak az eljárásban kellő tapasztalattal bíró centrumban szabad végezni (1).

A 0,75 mm-nél vékonyabb, nem ulcerált melanománál nem ajánlott az SLNB. A 0,76 mm és 1 mm közötti vastagságú primer tumorok esetén a következő kedvezőtlen patológiai jellegzetességek esetén lehet indokolt SLNB-t végezni: ulceráció, magas mitotikus ráta (több mint 1 mitózis nagy nagyítású látóterenként pT1b) illetve a lymphovasculáris invázió (2).

Az NCCN sem ajánlja a SLNB elvégzését in situ MM-ban, és általánosságban az IA vagy IB léziók esetében, ha azok nagyon vékonyak (<0,75 mm). Az elfogadott kockázati faktorok (ulceráció, magas mitotikus ráta, nyirokér invázió) ritkán fordulnak elő a 0,75 mm-nél vékonyabb melanomákban, ezért azokban az esetekben, amikor jelen vannak, a döntést a SLNB-ről a kezelő orvoscsoporthoz és a beteg együtt hozza meg.

A SLN pontos szövettani feldolgozása elengedhetetlen. Amennyiben mikrometasztázist rutin hematoxilin-eozin (HE) festés alapján nem találnak, sorozatmetszeteket, és immunhisztokémiai festést szükséges végezni.

Klinikailag negatív nyirokcsomók esetén, ha indokolt a SLNB, de valamilyen oknál fogva nem végezhető el, az elektív blokkdisszekció elvégzése nem ajánlott. Ilyen esetekben a elfogadható megoldás széles excísió elvégzése önmagában, vagy a nyirokelvezetés feltérképezésével kiegészítve. Bár a prospektív vizsgálatokban nincs meghatározva a regionális nyirokrégiók ultrahang ellenőrzésének

értéke, ezekben az esetekben viszont ez ésszerű megoldásnak tűnik (1, 2, 24, 25) (2. táblázat).

Regionális metasztázis gyanújának igazolását finomtű, core, incisós, vagy excísiós biopsziával ajánlja az NCCN a megnagyobbodott nyirokcsomóból. Ha a finomtű biopszia eredménytelen, excísiós biopsziát kell végezni a gyanús elváltozáson, hasonlóan a negatív kórtörténettel jelentkező nyirokcsomó megnagyobbodások esetén (2).

Abszolút indikációk

- Tumorvastagság ≥ 1 mm
- Tumorvastagság ≤ 1 mm + ulceráció
- Tumorvastagság ≤ 1 mm + mitotikus ráta $\geq 1/\text{mm}^2$
- Lymphovasculáris invázió

Relatív indikációk

- Tumorvastagság < 1 mm, de a Clark szint > vagy = IV.
- Kor < 40 év
- Nem az épbén történt a kimetszés

2. táblázat

Sentinel nyirokcsomó biopszia indikációi

III. Regionális blokkdisszekció

A blokkdisszekció radikális sebészi beavatkozás, melynek során egy nyirokrégióból a nyirokcsomók jelentős része eltávolításra kerül.

A komplett blokkdisszekció az adott nyirokrégió anatómiai határainak megfelelő disszekciót jelenti, melyet a nyirokcsomó érintettségnek megfelelően lehet kiterjeszteni. Az adekvát blokkdisszekció definíciója vitatott. A nyirokrégió eltávolításának teljességét a vizsgált nyirokcsomók számával lehetne jellemezni, azonban erről nincs megegyezés az egyes régióknak megfelelően. A műtéti leírásban ezért pontosan nyilatkozni kell az elvégzett disszekció anatómiai hatáiról.

Nem ismert az sem, hogy a blokkdisszekció kiterjesztése az indikációnak megfelelően biztonságosan módosítható-e (blokkdisszekció pozitív SLN után, tapintható nyirokcsomó/k miatt, vagy palliatív célból a tumor lokális kontrolljára távoli metsztázisok mellett) a beavatkozás szövődményeinek csökkentése céljából. Ezt a kérdést többen is vizsgálták (55–57).

Ma a nagy irányelvek egybecsengő erős ajánlásai szólnak arról, hogy ne végezzünk elektív blokkdisszekciót (1, 2).

- A hónalj disszekció az I., II és III. szintű nyirokcsomók komplett exstirpációját jelenti.
- Az inguinális régióban ún. superficiális disszekciót követően 5-25%-ban regionális recidívát várhatunk, ezért a radikális inguinális disszekció a korrekt eljárás. A mély inguinális nyirokcsomók exstirpációjának, az ilioinguinális blokkdisszekciónak indikációja vitatottabb. Sokan a Cloquet-csomó tumoros érintettsége esetén tartják indokoltnak, mások három superficiális nyi-

roksomó áttét jelenléte alapján terjesztik ki a műtétet.

- Fej-nyaki lokalizációjú melanómák regionális áttéte esetén a terápiás blokkdisszekció során a parotis körüli nyirokcsomó áttétnél parotidectomia, kiegészítve nyaki blokkdisszekcióval, a juguláris-accessorius környéki nyirokcsomó áttét esetén módosított radikális vagy radikális nyaki blokkdisszekció javasolt (2).

A blokkdisszekció szövődményei

A blokkdisszekció elvégzésekor a várható szövődményeket, a nyerhető prognosztikai információkat és az adott nyirokrégió lokális kontrollját kell mérlegelni. Sok közlemény számol be magas 40-60%-os szövődményráta-ról (55, 58), míg mások alacsonyabb, 20-40%-os szövődményráta-t írnak le (35, 42). A komplikációk a SLNB kapcsán már említett sebészeti, fertőzés, haematoma, seroma, lymphocele, és lymphoedema, ritkábban neuropathia, (55, 59–61). A lymphoedema és a neuropathia perzisztáló posztoperatív szövődmény lehet. A legtöbb vizsgálatban 20-30% közötti lymphoedema szövődményről számolnak be, de néhányan az esetek felében is észlelték (60, 61). A szövődmények előfordulásának kockázatát az obesitás és az előrehaladott kor is növeli (62), valamint gyakrabban fordulnak elő, és súlyosabbak az inguinalis régióban végzett blokkdisszekciók esetén.

A blokkdisszekció prognosztikai jelentősége és terápiás haszna

Azokban a többváltozós analízisekben, ahol a nem sentinel nyirokcsomók pozitivitásának klinikai jelentőségét vizsgálták, következetesen arra jutottak, hogy *ez a legfontosabb független faktor a betegség-specifikus túlélés előrejelzésre*. Egyéb faktorok a kiújulástól és túléléstől függetlenek (a pozitív nyirokcsomók száma, primer tumor helye, Breslow vastagsága, ulceráció, a nyirokrégió érintettsége, és a SLN involváltsága- SLN száma, a tumor elhelyezkedés a nyirokcsomón belül).

Azoknál a betegeknek, akiknél pozitív SLN került eltávolításra, a publikált közlemények eredményei szerint az elvégzett blokkdisszekcióval hozzávetőlegesen 20%-ban észleltek további pozitív nyirokcsomót. Azok a faktorok, amelyek a leginkább előrejelzik a további nyirokcsomó pozitívítást, a következők: a SLN legnagyobb mérete, az érintett sentinel nyirokcsomók száma, a metasztázis elhelyezkedése/megjelenése a nyirokcsomón belül (subscapularis, vagy parenchymalis), és a primer tumor jellemzői, mint vastagság, ulceráció (32, 56, 63–75).

A pozitív SLNB alapján végzett blokkdisszekció hatása a regionális kontrollra (reg.kiújulásra) és a túlélésre nem teljesen bizonyított. A 2005-ben elindított és várhatóan 2022-ig tartó Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II (MSLT-II), mely legalább 4500 beteg bevonását tervezi, remélhetőleg segít megválaszolni a pozitív SLNB alapján végzett blokkdisszekciók terápiás értékét (76).

Ennek a vizsgálatnak további adatokat kell szolgáltatnia arról, hogy a pozitív SLN után azonnal elvégzett blokkdisszekciónak van-e hatása a kimenetelre, azaz a melanoma specifikus túlélésre.

Terápiás blokkdisszekció

Azoknál a betegeknek, akiknek klinikailag érintett nyirokrégiója, azaz tapintható nyirokcsomója van, de nincs távoli metasztázisa, a blokkdisszekció elvégzése 30-50%-al növeli az 5 éves túlélést, annak függvényében, hogy hány nyirokcsomó volt érintett, volt-e extracapsuláris terjedés, illetve volt-e egyéb nagy kockázatra utaló jellemző a primer tumorban (77–82). *Jelenleg nincs olyan nem sebészeti kezelés, amely a túlélés tekintetében hasonló eredményeket hozna.*

Palliatív blokkdisszekció

Bizonyos esetekben távoli metasztázis jelenlétekor is elvégezzük a blokkdisszekciót a nyirokrégió kontrolljának elérése céljából.

Elektív iliacalis blokkdisszekció

Annak a kérdésnek az eldöntése, hogy pozitív inguinofemorális nyirokcsomók és klinikailag valamint radiológiailag negatív iliacalis nyirokcsomók esetén végezzünk-e elektív iliacalis blokkdisszekciót, ellentmondásos (83-86). Ezeknél a betegeknek a klinikailag okkult pozitív nyirokcsomók valószínűsége nagyobb, ha *klinikailag* pozitív inguinofemorális nyirokcsomókat észlelünk, 3 vagy több inguinofemorális nyirokcsomó vagy a Cloquet nyirokcsomó pozitív (87, 88). Mindenesetre az elektív kismedencei blokkdisszekció hatása a túlélésre jelenleg nem ismert (89).

A regionális blokkdisszekció indikációja

Ha a patológiai vizsgálat nem igazol metasztázist a SLNB-ban, a nyirokrégió további ellátása nem indokolt. Amennyiben az *SLNB pozitív* eredménnyel zárul, illetve már klinikailag, azaz tapintással, vagy UH vizsgálattal *igazolható az áttét, blokkdisszekciót kell végezni* az adott nyirokrégióban (1, 2, 24).

Inguinalis nyirokcsomó megnagyobbodás esetén javasolt a kismedencei blokkdisszekció is, ha PET CT, vagy kismedencei CT iliacalis vagy obturator nyirokcsomó érintettséget vet fel, vagy ha a Cloquet nyirokcsomó intraoperatív fagyasztott metszete pozitív. A kismedencei blokkdisszekció szintén felmerül, ha klinikailag pozitív inguinofemorális nyirokcsomók után végzett blokkdisszekció alapján 3-nál több nyirokcsomó pozitívnak bizonyult (2). A fej-nyak tájon elhelyezkedő primer tumorok esetén klinikailag vagy mikroszkóposan pozitív parotidéal nyirokcsomók esetén a superficiális parotidectomia önmagában elégtelen, ezért azt nyaki blokkdisszekcióval kell kiegészíteni.

Cutan metasztázisok sebészi kezelése

In transit metasztázisok (ITM) esetén a sebészi eltávolítás az első választandó lehetőség, amennyiben ezt a léziók száma engedi, és ha nem áll fenn olyan súlyos kísérőbetegség, ami a sebgyógyulást veszélyeztetné. Korábban, amikor egyéb kezelési lehetőségek még nem álltak rendelkezésre (végtagperfúzió, RT, lézeres abláció), az ITM sebészi eltávolítása amputációval is végződhetett.

Amióta az elektrokemoterápia (ECT) bevezetésre került, egy fontos kezelési lehetőség tárult fel, amely nemcsak klinikailag nyújt sokkal kisebb megterhelést az in transit cutan metasztázisok terápiájában, de financiálisan is jóval kedvezőbb más modalitásokhoz viszonyítva. Az ECT során nagy energiájú elektromos impulzusok hatására a sejtek membránja áteresztővé válik olyan anyagok, így kemoterapeutikumok számára, amelyek egyébként nem vagy csak kismértékben kerülnek a sejt belsejébe, ezáltal növelve azok citotoxikus hatását. Ahogyan az irodalomból ismert, a bleomycin alapú ECT hatásos és biztonságos kezelés a nem rezekálibilis bőr és bőralatti áttétek esetében melanomában, ahol megközelítőleg 80-90%-os objektív tumorválasz érhető el (83, 90–96).

Főként a kezelt tumorok lokális kontrolljában van szerepe, de kombinált kezelésekkkel egyre több ígéretes eredmény lát napvilágot szisztémás kuratív hatásban (97) betöltött szerepével kapcsolatban is. Egy közelműtben megjelent esetbemutatás (98) arra hívja fel a figyelmet, hogy az ECT képes az immunrendszer aktiválásával távoli, a kezelési területen kívül elhelyezkedő tumorokra is hatással bírni. Több klinikai adat szól arról, hogy az ECT fokozhatja más szisztémás kezeléseket, elsősorban az immunonkológiai szerek hatékonyságát is (99).

Melanomás betegek esetén ECT a következő 3 esetben jön szóba (100):

- 1) palliatív beavatkozásként vérző, fájdalmas, nagy léziók esetén
- 2) kuratív beavatkozásként azoknál a betegeknél, akiknél progressziót krónikusan csak lokálisan észlelünk
- 3) kuratív céllal: az ECT immunstimuláló hatását felhasználva célzott terápiákkal vagy ckeck point inhibitorokkal kombinálva a betegségmentesség fenntartására klinikai vizsgálatokban

Az ECT folyamatosan fejlődő kezelési módszer, amely nagy irányelvek (1,24,25) ajánlásai között szerepel cutan tumorok és metasztázisok terápiájában. Jelenleg több klinikai vizsgálat a belszervi tumorok ECT kezelésének irányába halad.

IRODALOM

1. ESMO Clinical Practice Guidelines: Melanoma. <http://www.esmo.org/Guidelines/Melanoma>.
2. NCCN Guidelines for Patients. Melanoma. (Shead, D. A, Hanish, L. J., Marlov, L., Clarke, R., and Kidney, S.) (1.2016). <https://www.nccn.org/patients/guidelines/melanoma/files/assets/common/downloads/files/melanoma.pdf>.
3. *Kleinerman R., Whang T. B., Bard R. L. és mtsai.*: Ultrasound in dermatology: principles and applications. *J Am Acad Dermatol* (2012) *67* (3), 478-487.
4. *Veronesi U., Cascinelli N.*: Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* (1991) *126* (4), 438-441.
5. *Veronesi U., Cascinelli N., Adamus J. és mtsai.*: Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* (1988) *318* (18), 1159-1162.
6. *Haigh P. I., DiFronzo L. A., McCready D. R.*: Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg* (2003) *46* (6), 419-426.
7. *Hayes A. J., Maynard L., Coombes G. és mtsai.*: Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomised trial. *Lancet Oncol* (2016) *17* (2), 184-192.
8. *Thomas J. M., Newton-Bishop J., A'Hern R. és mtsai.*: Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* (2004) *350* (8), 757-766.
9. *Pasquali S., Haydu L. E., Scolyer R. A. és mtsai.*: The importance of adequate primary tumor excision margins and sentinel node biopsy in achieving optimal locoregional control for patients with thick primary melanomas. *Ann Surg* (2013) *258* (1), 152-157.
10. *Koskivuo I., Giordano S., Verajankorva E. és mtsai.*: One-cm Versus 2-cm Excision Margins for Patients With Intermediate Thickness Melanoma: A Matched-Pair Analysis. *Dermatol Surg* (2015) *41* (10), 1130-1136.
11. *Hunger R. E., Angermeier S., Seyed Jafari S. M. és mtsai.*: A retrospective study of 1- versus 2-cm excision margins for cutaneous malignant melanomas thicker than 2 mm. *J Am Acad Dermatol* (2015) *72* (6), 1054-1059.
12. *MacKenzie Ross A. D., Haydu L. E., Quinn M. J. és mtsai.*: The Association Between Excision Margins and Local Recurrence in 11,290 Thin (T1) Primary Cutaneous Melanomas: A Case-Control Study. *Ann Surg Oncol* (2016) *23* (4), 1082-1089.
13. *Haydu L. E., Stollman J. T., Scolyer R. A. és mtsai.*: Minimum Safe Pathologic Excision Margins for Primary Cutaneous Melanomas (1-2 mm in Thickness): Analysis of 2131 Patients Treated at a Single Center. *Ann Surg Oncol* (2016) *23* (4), 1071-1081.
14. *Doepker M. P., Thompson Z. J., Fisher K. J. és mtsai.*: Is a Wider Margin (2 cm vs. 1 cm) for a 1.01-2.0 mm Melanoma Necessary? *Ann Surg Oncol* (2016) *23* (7), 2336-2342.
15. *Hazan C., Dusza S. W., Delgado R. és mtsai.*: Staged excision for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: A retrospective analysis of 117 cases. *J Am Acad Dermatol* (2008) *58* (1), 142-148.
16. *Gardner K. H., Hill D. E., Wright A. C. és mtsai.*: Upstaging From Melanoma in Situ to Invasive Melanoma on the Head and Neck After Complete Surgical Resection. *Dermatol Surg* (2015) *41* (10), 1122-1125.
17. *Felton S., Taylor R. S., Srivastava D.*: Excision Margins for Melanoma In Situ on the Head and Neck. *Dermatol Surg* (2016) *42* (3), 327-334.
18. *Hilari H., Llorca D., Traves V. és mtsai.*: Conventional surgery compared with slow Mohs micrographic surgery in the treatment of lentigo maligna: a retrospective study of 62 cases. *Actas Dermosifiliogr* (2012) *103* (7), 614-623.
19. *Duffy K. L., Truong A., Bowen G. M. és mtsai.*: Adequacy of 5-mm surgical excision margins for non-lentiginous melanoma in situ. *J Am Acad Dermatol* (2014) *71* (4), 835-838.
20. *Akhtar S., Bhat W., Magdum A. és mtsai.*: Surgical excision margins for melanoma in situ. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* (2014) *67* (3), 320-323.
21. *Walling H. W., Scupham R. K., Bean A. K. és mtsai.*: Staged excision versus Mohs micrographic surgery for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol* (2007) *57* (4), 659-664.
22. *de Vries K., Greveling K., Prens L. M. és mtsai.*: Recurrence rate of lentigo maligna after micrographically controlled staged surgical excision. *Br J Dermatol* (2016) *174* (3), 588-593.
23. *Hou J. L., Reed K. B., Knudson R. M. és mtsai.*: Five-year outcomes of wide excision and Mohs micrographic surgery for primary lentigo maligna in an academic practice cohort. *Dermatol Surg* (2015) *41* (2), 211-218.
24. Melanoma: assessment and management. NICE guideline [NG14]. 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14>
25. Cutaneous melanoma. A national clinical guideline. 2017. <http://www.sign.ac.uk/sign-146-melanoma.html>
26. Tissue Replacement Surgery. 2017. <http://www.headandneckcancerguide.org/adults/cancer-diagnosis-treatments/surgery-and-rehabilitation/reconstructive-surgery/tissue-replacement-surgery/>
27. *Cochran A. J., Balda B. R., Starz H. és mtsai.*: The Augsburg Consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. *Cancer* (2000) *89* (2), 236-241.

28. Pasquali S., Mocellin S., Campana L. G. és mtsai.: Early (sentinel lymph node biopsy-guided) versus delayed lymphadenectomy in melanoma patients with lymph node metastases : personal experience and literature meta-analysis. *Cancer* (2010) 116 (5), 1201-1209.
29. Morton D. L., Thompson J. F., Cochran A. J. és mtsai.: Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* (2014) 370 (7), 599-609.
30. Bedrosian I., Faries M. B., Guerry D. és mtsai.: Incidence of sentinel node metastasis in patients with thin primary melanoma (<or = 1 mm) with vertical growth phase. *Ann Surg Oncol* (2000) 7 (4), 262-267.
31. Staius Muller M. G., van Leeuwen P. A., van Diest P. J. és mtsai.: No indication for performing sentinel node biopsy in melanoma patients with a Breslow thickness of less than 0.9 mm. *Melanoma Res* (2001) 11 (3), 303-307.
32. Gershenwald J. E., Andtbacka R. H., Prieto V. G. és mtsai.: Microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes predicts synchronous nonsentinel lymph node involvement in patients with melanoma. *J Clin Oncol* (2008) 26 (26), 4296-4303.
33. Olah J., Gyulai R., Korom I. és mtsai.: Tumour regression predicts higher risk of sentinel node involvement in thin cutaneous melanomas. *Br J Dermatol* (2003) 149 (3), 662-663.
34. Staius Muller M. G., van Leeuwen P. A., de Lange-De Klerk E. S. és mtsai.: The sentinel lymph node status is an important factor for predicting clinical outcome in patients with Stage I or II cutaneous melanoma. *Cancer* (2001) 91 (12), 2401-2408.
35. Morton D. L., Cochran A. J., Thompson J. F. és mtsai.: Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* (2005) 242 (3), 302-311.
36. Borgognoni L., Urso C., Vaggelli L. és mtsai.: Sentinel node biopsy procedures with an analysis of recurrence patterns and prognosis in melanoma patients: technical advantages using computer-assisted gamma probe with adjustable collimation. *Melanoma Res* (2004) 14 (4), 311-319.
37. Nowecki Z. I., Rutkowski P., Nasierowska-Gutmejer A. és mtsai.: Survival analysis and clinicopathological factors associated with false-negative sentinel lymph node biopsy findings in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* (2006) 13 (12), 1655-1663.
38. Lima S. J., Sanchez M. M., Garcia D. O. és mtsai.: Sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: a 6 years study. *Indian J Plast Surg* (2013) 46 (1), 92-97.
39. Yamamoto M., Fisher K. J., Wong J. Y. és mtsai.: Sentinel lymph node biopsy is indicated for patients with thick clinically lymph node-negative melanoma. *Cancer* (2015) 121 (10), 1628-1636.
40. Jimenez-Heffernan A., Ellmann A., Sado H. és mtsai.: Results of a Prospective Multicenter International Atomic Energy Agency Sentinel Node Trial on the Value of SPECT/CT Over Planar Imaging in Various Malignancies. *J Nucl Med* (2015) 56 (9), 1338-1344.
41. Ascierto P. A., McArthur G. A., Dreno B. és mtsai.: coBRIM: a phase 3, double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib versus vemurafenib + cobimetinib in previously untreated BRAF (V600) mutation-positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma (NCT01689519). *J Transl Med* (2015) 13, 2061
42. Wrightson W. R., Wong S. L., Edwards M. J. és mtsai.: Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Ann Surg Oncol* (2003) 10 (6), 676-680.
43. van den Broek F. J., Sloots P. C., de Waard J. W. és mtsai.: Sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: results of 10 years' experience in two regional training hospitals in the Netherlands. *Int J Clin Oncol* (2013) 18 (3), 428-434.
44. Read R. L., Pasquali S., Haydu L. és mtsai.: Quality assurance in melanoma surgery: The evolving experience at a large tertiary referral centre. *Eur J Surg Oncol* (2015) 41 (7), 830-836.
45. Neves R. I., Reynolds B. Q., Hazard S. W. és mtsai.: Increased post-operative complications with methylene blue versus lymphazurin in sentinel lymph node biopsies for skin cancers. *J Surg Oncol* (2011) 103 (5), 421-425.
46. Gad D., Hoiland-Carlson P. F., Bartram P. és mtsai.: Staging patients with cutaneous malignant melanoma by same-day lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy: a single-institutional experience with emphasis on recurrence. *J Surg Oncol* (2006) 94 (2), 94-100.
47. Wasserberg N., Tulchinsky H., Schachter J. és mtsai.: Sentinel-lymph-node biopsy (SLNB) for melanoma is not complication-free. *Eur J Surg Oncol* (2004) 30 (8), 851-856.
48. Wright B. E., Scheri R. P., Ye X. és mtsai.: Importance of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Arch Surg* (2008) 143 (9), 892-899.
49. Cascinelli N., Bombardieri E., Bufalino R. és mtsai.: Sentinel and nonsentinel node status in stage IB and II melanoma patients: two-step prognostic indicators of survival. *J Clin Oncol* (2006) 24 (27), 4464-4471.
50. Andtbacka R. H., Gershenwald J. E.: Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *J Natl Compr Canc Netw* (2009) 7 (3), 308-317.
51. Mozzillo N., Pennacchioli E., Gandini S. és mtsai.: Sentinel node biopsy in thin and thick melanoma. *Ann Surg Oncol* (2013) 20 (8), 2780-2786.
52. Ranieri J. M., Wagner J. D., Wenck S. és mtsai.: The prognostic importance of sentinel lymph node biopsy in thin melanoma. *Ann Surg Oncol* (2006) 13 (7), 927-932.
53. Wong S. L., Brady M. S., Busam K. J. és mtsai.: Results of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Ann Surg Oncol* (2006) 13 (3), 302-309.
54. Murali R., Haydu L. E., Quinn M. J. és mtsai.: Sentinel lymph node biopsy in patients with thin primary cutaneous melanoma. *Ann Surg* (2012) 255 (1), 128-133.
55. Matthey-Gie M. L., Gie O., Deretti S. és mtsai.: Prospective Randomized Study to Compare Lymphocele and Lymphorrhoea Control Following Inguinal and Axillary Therapeutic Lymph Node Dissection With or Without the Use of an Ultrasonic Scalpel. *Ann Surg Oncol* (2016) 23 (5), 1716-1720.
56. Gyorki D. E., Boyle J. O., Ganly I. és mtsai.: Incidence and location of positive nonsentinel lymph nodes in head and neck melanoma. *Eur J Surg Oncol* (2014) 40 (3), 305-310.
57. Tsutsumida A., Takahashi A., Namikawa K. és mtsai.: Frequency of level II and III axillary nodes metastases in patients with positive sentinel lymph nodes in melanoma: a multi-institutional study in Japan. *Int J Clin Oncol* (2016) 21 (4), 796-800.
58. Soderman M., Thomsen J. B., Sorensen J. A.: Complications following inguinal and ilioinguinal lymphadenectomies: a meta-analysis. *J Plast Surg Hand Surg* (2016) 50 (6), 315-320.
59. Slagelse C., Petersen K. L., Dahl J. B. és mtsai.: Persistent postoperative pain and sensory changes following lymph node excision in melanoma patients: a topical review. *Melanoma Res* (2014) 24 (2), 93-98.
60. Theodore J. E., Frankel A. J., Thomas J. M. és mtsai.: Assessment of morbidity following regional nodal dissection in the axilla and groin for metastatic melanoma. *ANZ J Surg* (2017) 87 (1-2), 44-48.
61. Hyngstrom J. R., Chiang Y. J., Cromwell K. D. és mtsai.: Prospective assessment of lymphedema incidence and lymphedema-associated symptoms following lymph node surgery for melanoma. *Melanoma Res* (2013) 23 (4), 290-297.
62. Urist M. M., Maddox W. A., Kennedy J. E. és mtsai.: Patient risk factors and surgical morbidity after regional lymphadenectomy in 204 melanoma patients. *Cancer* (1983) 51 (11), 2152-2156.
63. Lee J. H., Essner R., Torisu-Itakura H. és mtsai.: Factors predictive of tumor-positive nonsentinel lymph nodes after tumor-positive sentinel lymph node dissection for melanoma. *J Clin Oncol* (2004) 22 (18), 3677-3684.
64. Sabel M. S., Griffith K., Sondak V. K. és mtsai.: Predictors of non-sentinel lymph node positivity in patients with a positive sentinel node for melanoma. *J Am Coll Surg* (2005) 201 (1), 37-47.
65. Govindarajan A., Ghazarian D. M., McCready D. R. és mtsai.: Histological features of melanoma sentinel lymph node metastases associated with status of the completion lymphadenectomy and rate of subsequent relapse. *Ann Surg Oncol* (2007) 14 (2), 906-912.
66. Cadili A., McKinnon G., Wright F. és mtsai.: Validation of a scoring system to predict non-sentinel lymph node metastasis in melanoma. *J Surg Oncol* (2010) 101 (3), 191-194.

67. *Quaglino P., Ribero S., Osella-Abate S. és mtsai.*: Clinico-pathologic features of primary melanoma and sentinel lymph node predictive for non-sentinel lymph node involvement and overall survival in melanoma patients: a single centre observational cohort study. *Surg Oncol* (2011) *20* (4), 259-264.
68. *Glumac N., Hocevar M., Zadnik V. és mtsai.*: Inguinal or inguino-iliac/obturator lymph node dissection after positive inguinal sentinel lymph node in patients with cutaneous melanoma. *Radiol Oncol* (2012) *46* (3), 258-264.
69. *Nagaraja V., Eslick G. D.*: Is complete lymph node dissection after a positive sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma always necessary? A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* (2013) *39* (7), 669-680.
70. *Bertolli E., Macedo M. P., Pinto C. A. és mtsai.*: Metastatic area ratio can help predict nonsentinel node positivity in melanoma patients. *Melanoma Res* (2016) *26* (1), 42-45.
71. *Kibrite A., Milot H., Douville P. és mtsai.*: Predictive factors for sentinel lymph nodes and non-sentinel lymph nodes metastatic involvement: a database study of 1,041 melanoma patients. *Am J Surg* (2016) *211* (1), 89-94.
72. *Rutkowski P., Szydłowski K., Nowecki Z. I. és mtsai.*: The long-term results and prognostic significance of cutaneous melanoma surgery using sentinel node biopsy with triple technique. *World J Surg Oncol* (2015) *13*299
73. *Holtkamp L. H., Wang S., Wilmott J. S. és mtsai.*: Detailed pathological examination of completion node dissection specimens and outcome in melanoma patients with minimal (<0.1 mm) sentinel lymph node metastases. *Ann Surg Oncol* (2015) *22* (9), 2972-2977.
74. *Leung A. M., Morton D. L., Ozao-Choy J. és mtsai.*: Staging of regional lymph nodes in melanoma: a case for including non-sentinel lymph node positivity in the American Joint Committee on Cancer staging system. *JAMA Surg* (2013) *148* (9), 879-884.
75. *Fritsch V. A., Cunningham J. E., Lentsch E. J.*: Completion Lymph Node Dissection Based on Risk of Nonsentinel Metastasis in Cutaneous Melanoma of the Head and Neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* (2016) *154* (1), 94-103.
76. *Morton D. L.*: Overview and update of the phase III Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. *Clin Exp Metastasis* (2012) *29* (7), 699-706.
77. *Khosrotehrani K., van der Ploeg A. P., Siskind V. és mtsai.*: Nomograms to predict recurrence and survival in stage IIIB and IIIC melanoma after therapeutic lymphadenectomy. *Eur J Cancer* (2014) *50* (7), 1301-1309.
78. *Spillane A. J., Pasquali S., Haydu L. E. és mtsai.*: Patterns of recurrence and survival after lymphadenectomy in melanoma patients: clarifying the effects of timing of surgery and lymph node tumor burden. *Ann Surg Oncol* (2014) *21* (1), 292-299.
79. *Kretschmer L., Preusser K. P., Neumann C.*: Locoregional cutaneous metastasis in patients with therapeutic lymph node dissection for malignant melanoma: risk factors and prognostic impact. *Melanoma Res* (2002) *12* (5), 499-504.
80. *Khosrotehrani K., Dasgupta P., Byrom L. és mtsai.*: Melanoma survival is superior in females across all tumour stages but is influenced by age. *Arch Dermatol Res* (2015) *307* (8), 731-740.
81. *Glover A. R., Allan C. P., Wilkinson M. J. és mtsai.*: Outcomes of routine ilioinguinal lymph node dissection for palpable inguinal melanoma nodal metastasis. *Br J Surg* (2014) *101* (7), 811-819.
82. *van Akkooi A. C., Bouwhuis M. G., van Geel A. N. és mtsai.*: Morbidity and prognosis after therapeutic lymph node dissections for malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* (2007) *33* (1), 102-108.
83. *Campana L. G., Testori A., Curatolo P. és mtsai.*: Treatment efficacy with electrochemotherapy: A multi-institutional prospective observational study on 376 patients with superficial tumors. *Eur J Surg Oncol* (2016) *42* (12), 1914-1923.
84. *Mozzillo N., Pasquali S., Santinami M. és mtsai.*: Factors predictive of pelvic lymph node involvement and outcomes in melanoma patients with metastatic sentinel lymph node of the groin: A multicentre study. *Eur J Surg Oncol* (2015) *41* (7), 823-829.
85. *Pasquali S., Mocellin S., Bigolin F. és mtsai.*: Pelvic lymph node status prediction in melanoma patients with inguinal lymph node metastasis. *Melanoma Res* (2014) *24* (5), 462-467.
86. *Karakousis G. C., Pandit-Taskar N., Hsu M. és mtsai.*: Prognostic significance of drainage to pelvic nodes at sentinel lymph node mapping in patients with extremity melanoma. *Melanoma Res* (2013) *23* (1), 40-46.
87. *Chu C. K., Delman K. A., Carlson G. W. és mtsai.*: Inguinopelvic lymphadenectomy following positive inguinal sentinel lymph node biopsy in melanoma: true frequency of synchronous pelvic metastases. *Ann Surg Oncol* (2011) *18* (12), 3309-3315.
88. *Shen P., Conforti A. M., Essner R. és mtsai.*: Is the node of Cloquet the sentinel node for the iliac/obturator node group? *Cancer J* (2000) *6* (2), 93-97.
89. *Mann G. B., Coit D. G.*: Does the extent of operation influence the prognosis in patients with melanoma metastatic to inguinal nodes? *Ann Surg Oncol* (1999) *6* (3), 263-271.
90. *Kis E., Olah J., Ocsai H. és mtsai.*: Electrochemotherapy of cutaneous metastases of melanoma—a case series study and systematic review of the evidence. *Dermatol Surg* (2011) *37* (6), 816-824.
91. *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.
92. *Campana L. G., Mocellin S., Basso M. és mtsai.*: Bleomycin-based electrochemotherapy: clinical outcome from a single institution's experience with 52 patients. *Ann Surg Oncol* (2009) *16* (1), 191-199.
93. *Campana L. G., Valpione S., Mocellin S. és mtsai.*: Electrochemotherapy for disseminated superficial metastases from malignant melanoma. *Br J Surg* (2012) *99* (6), 821-830.
94. *Rudolf Z., Stabuc B., Cemazar M. és mtsai.*: Electrochemotherapy with bleomycin. The first clinical experience in malignant melanoma patients. *Radiol Oncol* (1995) *29*, 229-235.
95. *Glass L. F., Pepine M. L., Fenske N. A. és mtsai.*: Bleomycin-mediated electrochemotherapy of metastatic melanoma. *Arch Dermatol* (1996) *132* (11), 1353-1357.
96. *Heller R., Jaroszeski M. J., Reintgen D. S. és mtsai.*: Treatment of cutaneous and subcutaneous tumors with electrochemotherapy using intralosomal bleomycin. *Cancer* (1998) *83* (1), 148-157.
97. *Theurich S., Rothschild S. I., Hoffmann M. és mtsai.*: Local Tumor Treatment in Combination with Systemic Ipilimumab Immunotherapy Prolongs Overall Survival in Patients with Advanced Malignant Melanoma. *Cancer Immunol Res* (2016) *4* (9), 744-754.
98. *Falk H., Lambaa S., Johannesen H. H. és mtsai.*: Electrochemotherapy and calcium electroporation inducing a systemic immune response with local and distant remission of tumors in a patient with malignant melanoma - a case report. *Acta Oncol* (2017) *56* (8), 1126-1131.
99. *Heppt M. V., Eigentler T. K., Kahler K. C. és mtsai.*: Immune checkpoint blockade with concurrent electrochemotherapy in advanced melanoma: a retrospective multicenter analysis. *Cancer Immunol Immunother* (2016) *65* (8), 951-959.
100. *Testori A., Ribero S., Bataille V.*: Diagnosis and treatment of in-transit melanoma metastases. *Eur J Surg Oncol* (2017) *43* (3), 544-560.

Érkezett: 2017. 07. 27.

Közlésre elfogadva: 2017. 07. 28.

Az immunterápia aktualitásai metasztatikus melanoma malignum kezelésében

Topicalities of immunotherapy for the treatment of the advanced malignant melanoma

KUZMANOVSZKI DANIELLA DR.¹, VARGA ANITA DR.², TÓTH BÉLA DR.¹,
SZAKONYI JÓZSEF DR.¹, HÁRSING JUDIT DR.¹, WIKONKÁL NORBERT DR.¹,
HOLLÓ PÉTER DR.¹

Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórani és Bőronkológiai Klinika¹,
Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika²

ÖSSZEFOGLALÁS

Az utóbbi évek lényeges változást hoztak az áttétes, ir-
reszekábilis melanoma malignum kezelésében. Az eddig
egyedüli kemoterápia mellett megjelentek új modalitású on-
kológiai szerek, úgymint a BRAF V600E/BRAF V600K mu-
tációt hordozó tumoros sejtekre ható célzott terápiák, illetve
az immunterápiák. Ez utóbbiak az immunellenőrzési pon-
tokban bekapcsolódó antitestek – CTLA4 gátló ipilimumab,
majd a PD1 blokkoló szerek: nivolumab, pembrolizumab –
és egy onkolitikus vírus (T-VEC) jelentősen növelik a bete-
gek túlélési esélyeit. Jelen közleményünk az előrehaladott
áttétes melanoma kezelésére ma elérhető immunonkológiai
szereket taglalja.

Kulcsszavak:

**immunterápia – immunellenőrző-pont gátlók
– ipilimumab – nivolumab,
pembrolizumab**

SUMMARY

The last few years brought a change in the treatment
of advanced malignant melanoma. The cytotoxic agent
dacarbazine had been the only standard therapy long
ago but nowadays new drugs became available in daily
practice, including targeted treatment for BRAF
V600E/BRAF V600K mutant cases, immune checkpoint
blocker antibodies - CTLA 4 inhibitor ipilimumab, anti-
PD-1 agents: nivolumab, pembrolizumab - and an on-
colytic virus (T-VEC). Choosing the optimal treatment,
these new drugs provide a significantly increased over-
all survival potential for patients with metastatic mela-
noma. This review summarizes the immunoncologic
therapy of the advanced melanoma.

Key words:

**immunotherapy – immune checkpoints
blockers – ipilimumab – nivolumab,
pembrolizumab**

A melanoma malignum heterogén, változatos immuno-
genitású daganat. A metasztatikus és/vagy irreszekábilis
melanoma terápiájában áttéréshez vezetett a saját immu-
rendszer védekező mechanizmusát erősítő immunonkoló-
giai szerek alkalmazása. Míg korábban az évtizedekig
bázisterápiának számító citotoxikus kemoterápia tumorel-
lenes hatása a szőnyegbombázáshoz hasonlítható, addig a
immunrendszer mozgósítása a védekező bástyák kiépíté-
sére ad módot.

Az immunszerek daganatgátló mechanizmusának alap-
ját a T-lymphociták aktivációja jelenti, melyek sejtfelszíni
receptorok blokkolásával megy végbe.

Az immunonkológiai paletta áttekintése

A tumorimmunológiai kutatások és eredmények feltér-
képezése a gyakorlatban elsőként előrehaladott melanomá-
ban valósult meg, melynek alapja a melanoma változatos
immunogenitása.

Az FDA, majd az EMA által 2011-ben elsőként törzs-
könyvezett és bevezetett immunonkológiai szer a humán
eredetű monoklonális antitest ipilimumab, mely a T-helper
sejteken lévő CTLA-4 (citotoxikus T-lymphocita antigén 4)
receptorokon fejt ki gátló hatását. A CTLA-4 receptor egy
fékként funkcionál, melyen keresztül a tumor képes elke-

Levelező szerző: Kuzmanovszki Daniella dr.
e-mail: dkuzmanovszki@gmail.com

rülni az immunrendszer fiziológiás elimináló mechanizmusait. Az anti-CTLA-4 ipilimumab bekötődésével a T-sejtek felszabadulnak a természetes gátlás alól, ezzel a T-sejtek az immunválasz korai szakaszában kezdhetnek neki a rosszindulatú daganatsejtek pusztításának (6, 7, 14).

Az ipilimumab indukciós kezelés során a beteg 4 infúziót kap (3 mg/ttkg dózisban) 3 hetente alkalmazva, a reindukciós kezelés 6 hónap után ismételtethető, amennyiben kialakult terápiás választ progresszió követ és nem áll fenn ellenjavallat.

Az ipilimumab hatásmechanizmusából adódik, hogy a terápiás válasz kialakulása lassú, hónapokat vehet igénybe, melyet a betegkiválasztáskor feltétlenül mérlegelni kell (7). Ugyanakkor a mellékhatás spektruma eltér a hagyományos citosztatikus szerektől, immun-mediált szervi gyulladások alakulhatnak ki, melyek atípusos esetben komoly diagnosztikus nehézséget jelenthetnek, kezelésükben a társszakmák bevonása is szükségessé válhat. Ipilimumab kezelés mellett előfordulhat szinte az összes szerv autoimmun gyulladása (gyakorisága 10-11%), mégis a leggyakrabban az immun-mediált colitisszel számolhatunk, mely ha nem kerül időben felfedezésre, akár a colon perforációjáig is vezethet. Egyéb autoimmun mellékhatások sem ritkák: immun-hypophysitis panpituitarismust eredményezve, immun-thyreoiditis, immun-nephritis, immun-myositis, immun-hepatitis és egyéb immun-asszociált gyulladások. A kialakult immun adverz reakciók az indukciós kezelés után akár hetekkel, hónapokkal is felléphetnek, ezáltal is a betegek hosszútávú követése nélkülözhetetlen (7, 14). A mellékhatások terápiája elsősorban időben elkezdett szisztémás szteroid, dózisa az adverz esemény súlyossági fokától függ, terápiaerezisztens esetekben egyéb immunuszuppresszív ágensek bevonását igényli (7).

Az ipilimumab válaszadási rátája (RR) 11-15%-nak bizonyult, előnye azonban, hogy a jól reagáló betegeknél tartós remissziót váltott ki (6).

Az immunonkológiai szerek közül nagyobb objektív válaszadási értékkel (21-40%) bírnak a PD-1 gátló (programozott sejthalál receptor 1 gátló) szerek, mint a pembrolizumab és a nivolumab. A CTLA-4-hez hasonlóan a PD-1 is a T-sejt-aktiváció negatív szabályozójaként funkcionál. Ligandum a PD-L1, mely a daganatsejteken expresszálódik, segítségével a daganatsejt elkerüli az immunrendszer elimináló funkcióját. PD-1 receptor az aktivált T-, B-, NK-sejteken és a makrofágokon is megtalálható. A PD-1 és PD-L1 interakció az immunválasz késői szakaszában vesz részt (2, 13, 15).

Az ipilimumabbal ellentétben a PD-1 gátló antitestek folyamatos infúzióban adott készítmények progresszióig, a nivolumab kezelés 3mg/ttkg kéthetente, a pembrolizumab 2mg/ttkg háromhetente adott intravénás daganatellenes szer (2).

2014-ben az FDA másodvonalbeli szerként törzskönyvezte a pembrolizumabot és a nivolumabot az ipilimumab vagy BRAF-gátlószer mellett progressziót mutató metastázizáló melanómás betegek kezelésére. 2015-ben viszont mind a nivolumab, mind a pembrolizumab Európában az EMA által már elsővonalbeli szerként került befogadásra (13). Az ipilimumabhoz viszonyítva a PD-1-gátló antites-

tek objektív válaszaránya magasabb (21-40%), a hatása viszonylag gyorsabban alakul ki, és az esetek magasabb hányadában tartós remisszió várható (60-74% 1 éves túlélést eredményez), így az ipilimumab monoterápiaként csak másodvonalban adható szerré módosult (8, 9, 12). Nem tisztázott azonban még, és feltehetően további klinikai kutatások eredményei fogják megmutatni, hogy teljes remisszió esetén mikor hagyható abba a PD-1 gátló szer a betegség viszatérése nélkül.

Az ipilimumabnál előforduló autoimmun betegségekhez hasonló immunmediált mellékhatások jöhetnek létre PD-1-gátló antitestek mellett is, azonban ezek jóval kisebb arányban és kevésbé súlyos formában fordulnak elő (16, 17, 18).

Az immunterápiák hatékonyságának növelése:

A napjainkban elérhető leghatékonyabb tumorelles kezelés az immunonkológiai szerek kombinációs kezelése, mely során a folyamatosan adott nivolumab kezelés mellett párhuzamosan indukcióban alkalmazott ipilimumab kúra is bevezetésre kerül. A magas válaszadási ráta mellett hosszabb a progressziómentes túlélés (11,5 hónap) és az össztúlélés is, azonban a mellékhatások gyakorisága és súlyossága is növekszik: az esetek 55%-ban fordult elő grade 3-4 súlyosságú adverz esemény (8, 19). A két szer együttes alkalmazásának a várható súlyos mellékhatásokon túl a kezelés kiemelkedően magas költsége szab határt.

Ellentétben a BRAF-gátló target kezelésekkel, az immunterápiák kombinálhatók egyidőben alkalmazott irradiációs terápiával, mely feltételezhetően a daganatellenes hatás növelésével jár. Patomechanizmusának alapja, hogy sugárkezelés során a szétesett tumorszövet okán az antigénprezentáció is megnövekedhet, ezúton képes potenciózni az immunterápiák klinikai hatását (4). Az elektrokemoterápia a sugárterápiához hasonló mechanizmussal, a tumorantigének növekedésével járulhat hozzá az immunterápiás válasz fokozásához (3,10,11).

Új immunonkológiai modalitás: a tumorelles vakcina

A daganatellenes szerek egyik teljesen új csoportja: a genetikailag módosított onkolitikus vírus, melynek első képviselőjét az irreszekábilis kután illetve nyirokcsomó metastázissal bíró melanoma malignum kezelésére szolgáló T-VEC-et (talimogene laherparepvec) mind az EMA, mind az FDA 2015-ben törzskönyvezte. Az attenuált herpes simplex vírus (HSV-1) számos genetikai módosításon esett át, hogy növeljék a daganatos sejtek iránti szelektivitást illetve a fokozott immunválasz elérése érdekében, granulocita-makrofág kolónia stimuláló faktor (GM-CSF) termelésért felelős géneket építettek a genomjába. A módosított vírus a tumorsejteket kétféle hatásmechanizmussal pusztítja el: egyrészt onkolízissal a „megfertőzött” daganatsejtekben a vírus replikációival tumoros sejtek szétesnek és elpusztulnak. Másrészt a széteső sejtekből felszabaduló antigének és GM-CSF citokinek a T-sejt mediált immunválasz indukálásán keresztül elpusztítják a nem fertőzött daganatsejteket is. A T-VEC kezelés viszonylag körülményes, ugyanis közvetlenül a tumorba kell injektálni (kután, szubkután, vagy nyirokcsomó

metasztázis esetén alkalmazható), hogy az immunrendszernek ne legyen lehetősége a vírusok inaktiválására, mielőtt azok elérnék az elpusztítandó daganatsejteket. A T-VEC-re adott válasz 26% körüli, az eddigi tapasztalatok szerint nem növeli az össz túlélést (1).

Immunterápia mellett felmerülő nehézségek és kérdések

Immunterápiák mellékhatásai

Az immunterápiák alkalmazása során az immunmediált mellékhatások széles, speciális spektrumával találkozhatunk, melyek szinte minden szervet érinthetnek. Ezek felismeréséhez, monitorizálásához és kezeléséhez kellő tapasztalatra, illetve multidiszciplináris (dermatológus, belgyógyász, pulmonológus, endokrinológus, hepatológus stb.) kezelő teamre van szükség.

A CTLA4-inhibitor ipilimumab kezelés során elsősorban a colitis és a hepatitis a legrettegettebb szövődmény, míg a PD1-gátlószerek mellett a pneumonitis, endocrinopathiák (elsősorban a hypophysitis) és az uveitis lehet a leg súlyosabb nem kívánatos mellékhatás (37). Mindkétféle immunonkológiai szer hatására kialakulhat thyreoiditis, vitiligo, 1-es típusú diabetes, vese diszfunkció, myasthenia gravis, neuropathia, myositis, synovitis és uveitis. Az infúziók beadása során „citokin vihar” következtében hypotenzio, vérnyomásakiugrás, fejfájás, eszméletvesztés is előfordulhat (21, 22, 38). Ezek felismeréséhez és kezeléséhez azonban jól működő diagnosztikus és kezelési algoritmusok állnak rendelkezésre. Fontos a klinikai hatékonyság és a biztonságosság optimális egyensúlya az immunterápiák adása során. Számos immunterápia indukált endocrinopathia esetén szupportív kezelésként a hormonpótlás élethosszon át szükségessé válhat (thyroid diszfunkció, hypophysitis vagy az 1-es típusú diabetes mellitus) (33, 34, 35). A ritka mellékhatások között szerepel az immunterápiák kiváltotta encephalitis is, melynek felismerése a tüneteinek miatt nagyon nehéz, így akár letális kimenetelű is lehet (29, 30). Szintén neurológiai mellékhatásként került leírásra az ipilimumab kiváltotta Guillain-Barré szindróma is (32).

Tekintettel a számos szervi érintettségre, ezeknek a betegeknek a kezelése a fentiekben felsorolt valamennyi szakma elérhetőségét biztosító centrumokban javasolt. A mellékhatások legnagyobb része megfelelő kezeléssel visszafordítható (23, 27, 31, 36).

Általánosságban elmondható, hogy a mellékhatások többsége grade I-II. súlyosságú és megjelenésük leginkább a kezelés első és hatodik hónapja közé esik. Fontos, hogy időben észleljük a mellékhatásokat és kezdjük meg az adekvát terápiát, mely glükokortikoidok, methylprednisolon vagy ekvivalens adását jelenti (Gr. I-II esetében 0.5-1 mg/kg methylprednisolon per os, Gr. III-IV esetében 1-2 mg/kg methylprednisolon iv. adása javasolt. A methylprednisolont elhúzódóan adjuk, és lassan építjük le.). Súlyos esetben szükség lehet egyéb, nem-szteroid immunszuppresszáns (infliximab, mycophenolat-mofetil, cyclophosphamide, IVIG)

adására is, illetve az immunterápia szüneteltetésére vagy leállítására. A kezelés újraindítása a mellékhatások Grade II fokozatúra való mérséklődésekor jöhet szóba (28).

Az immunonkológia egyre szélesebb körben jelent bázi kezelést nemcsak a melanómában, hanem a tüdőrák, fejnyaki daganatok, veserákok és Hodgkin-kór terápiájában is. Jelenleg több száz klinikai vizsgálat zajlik különféle indikációban, melyek előrejelzik e modalitás robbanásszerű terjedését. Általános bőrgyógyászati szempontból ezért különösen fontos tudni, hogy az immunterápiát kapó betegek legalább 40%-ánál látunk immunmediált bőrtünetet, így az általános dermatológiai praxisban is várhatóan egyre gyakrabban találkozhatunk e problémával (24). Az ipilimumab terápia alkalmazása mellett látott bőrmellékhatások legnagyobb része morbilliform eruptio volt az irodalmi adatok szerint, mely a törzsön és a végtagokon jelentkezett, és viszketés kísérte. Lényegesen ritkábban közöltek toxicus epidermalis necrolisist, vagy eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszer okozta rash-t. Az elmúlt időszakban ipilimumab mellett kialakult Sweet szindrómát és bőrsarcoidosist is leírtak (24). A bőrön előforduló mellékhatások többnyire a CTLA4-gátló kezelés korábbi fázisában alakulnak ki és dóziszfüggőek. A PD1-gátlók mellett hasonló mellékhatásokat láthatunk, azonban ezek ritkábbak és jóval enyhébbek, mint a CTLA4-gátló mellett észleltek. A leggyakoribb mellékhatások a lichenoid reakciók (szájnyálkahártya érintettséggel) az ekzema, pruritus, vitiligo. Ezek mellett leírtak xerostomiát és psoriasis-t is. A PD1-gátlók mellett látott bőr mellékhatások a kezelés későbbi szakaszában jelentkeznek, mint az ipilimumab esetén. Kombinált terápia (ipilimumab-nivolumab) mellett gyakrabban látunk bőrtünetet (25, 26).

Fontos a daganatos betegek megfelelő, mindenre kiterjedő tájékoztatása a kezeléseik bevezetését megelőzően, elősegítve ezzel, hogy időben jelentkezzenek panaszaikkal, tüneteikkel ellátásra. Emellett nagy hangsúlyt kell fektetni az egészségügyi személyzet oktatására is, mert nekik kell felismerni a mellékhatásokat, és mihamarabb megkezdeni az adekvát, algoritmusokon alapuló kezelést, illetve súlyos esetben felvenni a kapcsolatot a beteg kezelő centrummal.

Biomarkerek

Egyelőre nincs olyan ismert biomarker, mely széleskörben használható lenne a kezeléseik előtt a megfelelő betegpopuláció kiválasztására, mely növelné a válaszadók arányát. A korábbi feltételezés, mely a tumorsejteken és a tumort infiltráló immunsejteken kimutatott PD-L1 támpontként előre jelezne a terápia hatékonyságát, számos kérdést vet fel, egyrészt nem egyértelmű, hogy milyen arányú PD-L1 kimutatása mellett beszélhetünk terápiás konzekvenciával bíró pozitivitásról, másrészt PD-L1 negatív esetekben is az ipilimumab-nivolumab kombinált kezelés hatékonyabbnak bizonyult, mint az egyéb onkológiai modalitások (8).

Terápiás válasz értékelése képalkotó módszerekkel

A terápiás válasz értékelésére immunonkológiai kezelés esetén nem a hagyományos RECIST 1.1 kritériumrendszer

használatos, ugyanis az immunterápia eltérő hatásmechanizmussal bír, és ebből fakadóan hosszabb időintervallum szükséges a hatás kialakulásához, mint az egyéb onkológiai terápiáknál.

Az immunonkológiai szereknél kidolgozott immun alapú válaszkritériumnak (immune-related response criteria) sarkalatos pontjai: hogy nem a léziók száma, hanem az ösztumor mennyisége (egy-egy góccok egymásra merőleges átmérőjének összege) a mérvadó a progresszió meghatározásakor. A 12. héten rögzített radiológiai státuszt követően 4 hét múlva, a 16. héten is képalkotó módszer ellenőrzése szükséges, ugyanis átmenti „öszttumor növekedés” jöhet létre az aktivált T-sejtek daganat közeli migrációja miatt, pszeudo-progressziót okozva, amely 125% fokú eltérést is okozhat tényleges tumornövekedés nélkül (20).

Autoimmun betegek kezelése

Az autoimmun kórképekben szenvedőbetegeknél az immunterápia mellett várható az alapbetegség súlyosbodása, az immunonkológiai kezelés ellenjavallt az aktív immunbetegség fennállásakor. Azonban ez a kizárás kritérium számos kérdést vet fel. Egyrészt nem megjósolható ugyanis a betegség fellobbanásának az esélye, illetve a súlyossági foka, másrészt nem egyértelműen vállalható annak a kockázata, hogy az esetlegesen felmerülő immunonkoterápia elmaradásával az áttétes melanomás betegek túlélése lényegesen rövidebb lehet. Közlésre kerültek olyan eseteket, mikor a lupusban illetve autoimmun colitisben szenvedőbetegeknél az ipilimumab kezelés hatékonynak bizonyult az alapbetegség átmeneti súlyosbodása mellett (13).

Terápia választás, az immunterápia helye az előrehaladott melanoma esetén

A terápia megválasztása és sorrendisége során számos tényező figyelembe vétele szükséges, mindig egyénre szabottan történik és nagy szakértelmet kíván. A legfontosabb paraméterek a kialakult áttétek helye és ösztumor mérete, a BRAF státusz, a beteg általános állapota, a társbetegségek jellege, az LDH szint, az agyi metasztázis jelenléte. Az immunterápia során a hatás kialakulásához hosszú idő szükséges, ezért a kis tumorterhelésű, panaszokat még nem okozó, lassú progressziójú, inoperábilis III-IV. stádiumú melanomás esetek a legoptimálisabb célpopuláció. A progresszió sebességének megítélése nehezen objektíválható, egyértelmű gyors tumorterjedést jelent a kezelés megkezdése előtt rövid időn belül végzett két összehasonlító képalkotó vizsgálat alapján mért össz tumor tömeg növekedés során a napi 1 cm³-es progresszió, illetve az LDH szint jelentős növekedési üteme (5). Nyitott kérdés, és jelenleg is zajló vizsgálatok folynak BRAF pozitív esetek elsővonalszerű kezelésének optimalizására. BRAF pozitív nagy tumorterhelés esetén egyértelműen a kombinált célzott (BRAF/MEK inhibitor) terápia az elsőként választandó tumorelles módszer. Kis tumorvolumenű BRAF pozitív esetekben az immunonkológiai kezelés első helye még megválaszolható kérdés, ugyanúgy, mint a target kezelést követő immunterápia lehetősége. Ugyanakkor szintén nem eldöntött még a PD-

1 blokkoló kezelés hosszának megválasztása komplett remisszió esetén.

Összefoglalás

Az elmúlt években megjelenő új támadáspontú daganatellenes szerek az előrehaladott, irrezekábilis, III-IV. stádiumú melanoma malignum kezelésében lényeges szemléletbeli változást hoztak. Az áttörést jelentő CTLA-4 immunellenőrzési pontban bekapcsolódó antitest – az ipilimumab – bevezetésével hosszú remissziós idő volt elérhető. Azonban az ipilimumab során tapasztalt alacsony válaszadási ráta következtében a PD-1 gátló nivolumab és pembrolizumab felváltotta az ipilimumab elsővonalszerű szerként elfoglalt szerepét. A PD-1 blokkoló kezelésekkel mind az objektív válasz, mind a túlélési idő növekedett, viszonylag ritkább és kevésbé súlyosabb immun-asszociált mellékhatás spektrum mellett. Az immunszerekkel való kombinált kezelés (nivolumab és ipilimumab) a progressziómentes túlélés meghosszabbítását eredményezte, ugyanakkor az adverz események gyakrabban és súlyosabb formában jelentkeztek. A BRAF mutációt hordozó előrehaladott melanómák terápiás arzenálját növelik a célzott kezelési lehetőségek. Napjainkban a hagyományos citosztatikus kemoterápia háttérbe szorult, leginkább palliatív célból alkalmazható.

Előrehaladott, irrezekábilis melanómában az optimális szer kiválasztása, sorrendiségének meghatározása, a terápia mellett kialakuló adverz események menedzselése nagy szakértelmet és tapasztalatot kíván, a betegek centrumokban való kezelése indokolt.

IRODALOM

1. *Andtbacka R., Collichio F. A., Amatruda T. és mtsai.*: A randomized phase III trial of talimogene laherparepvec (T-VEC) versus subcutaneous (SC) granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) for the treatment (tx) of unresected stage IIIB/C and IV melanoma. *J Clin Oncol* 31, (2013)
2. *Brahmer J. R., Tykodi S. S., Chow L. Q., és mtsai.*: Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* (2012) 366, 2455–2465.
3. *Brizio M., Fava P., Astrua C., és mtsai.*: Complete regression of melanoma skin metastases after electrochemotherapy plus ipilimumab treatment: an unusual clinical presentation. *Eur J Dermatol* (2015) 25, 271–272.
4. *Chandra R. A., Wilhite T. J., Balboni T. A., és mtsai.*: A systematic evaluation of abscopal responses following radiotherapy in patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab. *Oncoimmunology* (2015) 4, 1046028
5. *Grob J. J., Long G. V., Schadendorf D. és mtsai.*: Disease kinetics for decision-making in advanced melanoma: a call for scenario-driven strategy trials. *Lancet Oncol.* (2015) 16, 522–26.
6. *Hodi F. S., O'Day S. J., McDermott D. F. és mtsai.*: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* (2010) 363, 711–723
7. *Johnson D. B., Sullivan R. J., Ott P. A. és mtsai.*: Ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders. *JAMA Oncol* (2016) 2, 234–240
8. *Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. és mtsai.*: Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* (2015) 373, 23–34.
9. *Lebbe C., Weber J. S., Maio M. és mtsai.*: Survival follow-up and ipilimumab re-treatment of patients with advanced melanoma who

- received ipilimumab in prior phase II studies. *Ann Oncol* (2014) 25, 2277–2284.
10. *Mozzillo N., Simeone E., Benedetto L. és mtsai.*: Electrochemotherapy. *Oncoimmunology* (2015) 4, 1008842.
 11. *Okwan-Duodu D., Pollack B. P., Lawson D. és mtsai.*: Assessing a novel immuno-oncology-based combination therapy: Ipilimumab plus elect et al. Role of radiation therapy as immune activator in the era of modern immunotherapy for metastatic malignant melanoma. *Am J Clin Oncol* (2015) 38, 119–125.
 12. *Postow M. A., Chesney J., Pavlick A. C. és mtsai.*: Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* (2015) 372, 2006–2017.
 13. *Postow M. A., Callahan M. K., Wolchok J. D.*: Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* (2015) 33, 1974–1982.
 14. *Robert C., Thomas L., Bondarenko I. és mtsai.*: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* (2011) 364, 2517–2526.
 15. *Robert C., Ribas A., Wolchok J.D. és mtsai.*: Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* (2014) 384, 1109–1117.
 16. *Robert C., Long G. V., Brady B. és mtsai.*: Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* (2015) 372, 320–330.
 17. *Robert C., Schachter J., Long G. V. és mtsai.*: Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* (2015) 372, 2521–2532.
 18. *Weber J. S., D'Angelo S. P., Minor D. és mtsai.*: Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*(2015) 16(4),375-84.
 19. *Wolchok J. D.*: Updated results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IPI) in treatment-naive patients (pts) with advanced melanoma (MEL) (CheckMate 067). *J Clin Oncol.* (2016) 34.
 20. *Wolchok J. D., Hoos A., O'Day S. és mtsai.*: Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* (2009) 15, 7412–7420.
 21. *Hassel J. C., Heinzerling L., Aberle J. és mtsai.*: Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): Evaluation and management of adverse drug reactions, *Cancer Treat Rev.* (2017) Jun;57, 36-49.
 22. *Eigentler T. K., Hassel J. C., Berking C. és mtsai.*: Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy, *Cancer Treat Rev.* (2016) Apr; 45, 7-1.
 23. *Naidoo J., Page D. B., Li B. és mtsai.*: Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immunecheckpointantibodies. *Ann Oncol.* (2015) Dec;26 12, 2375-91.
 24. *Collins L. K., Chapman M. S., Carter J. B. és mtsai.*: Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors. *Curr Probl Cancer.* (2017) Mar - Apr; 41 2, 125-128.
 25. *Sibaud V., Meyer N., Lamant L. és mtsai.*: Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol.* (2016) Jul; 28 4, 254-63.
 26. *Belum V. R., Benhuri B., Postow M. A. és mtsai.*: Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer.* (2016) Jun;60, 12-25.
 27. *Nishijima T. F., Shachar S. S., Nyrop K. A. és mtsai.*: Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *Oncologist.* (2017) Apr;22 4, 470-479.
 28. *Villadolid J., Amin A.*: Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res.* (2015) Oct;4 5, 560-75
 29. *Bossart S., Thurneysen S., Rushing E. és mtsai.*: Encephalitis, with Brainstem Involvement, Following Checkpoint Inhibitor Therapy in Metastatic Melanoma. *The Oncologist.* (2017) 6, 749-753.
 30. *Williams T. J., Benavides D. R., Patrice K. A. és mtsai.*: Association of Autoimmune Encephalitis With Combined Immune Checkpoint Inhibitor Treatment for Metastatic Cancer. *JAMA Neurol.* (2016) Aug 1;73 8, 928-33.
 31. *Dine J., Gordon R., Shames Y. és mtsai.*: Immune Checkpoint Inhibitors: An Innovation in Immunotherapy for the Treatment and Management of Patients with Cancer. *Asia Pac J Oncol Nurs.* (2017) Apr-Jun;4(2), 127-135.
 32. *Kelly Wu W., Broman K. K., Brownie E. R. és mtsai.*: Ipilimumab-induced Guillain-Barré Syndrome Presenting as Dysautonomia: An Unusual Presentation of a Rare Complication of Immunotherapy. *J Immunother.* (2017) Jun;40(5), 196-199.
 33. *Byun D. J., Wolchok J. D., Rosenberg L. M. és mtsai.*: Cancerimmunotherapy – immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol.* (2017) Apr;13(4), 195-207.
 34. *Corsello S. M., Barnabei A., Marchetti P. és mtsai.*: Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab.* (2013) Apr;98(4), 1361-75.
 35. *González-Rodríguez E., Rodríguez-Abreu D.*: Spanish Group for CancerImmuno-Biotherapy (GETICA). Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. *Oncologist.* (2016) Jul;21(7):804-16.
 36. *Kadono T. és mtsai.*: Immune-related adverse events by immune checkpoint inhibitors. *ClinChestMed* (2017);40(2), 83-89.
 37. *Possick J.D.*: Pulmonary Toxicities from Checkpoint Immunotherapyfor Malignancy. *ClinChestMed.* (2017) Jun;38(2), 223-232.
 38. *Mahmoud F.*: Could knee inflammatory synovitis be induced by pembrolizumab. *J Oncol Pharm Pract.* (2017) Jan 1:1078155217701292. E pub ahead of print.

Érkezett: 2017.07. 26.

Közlésre elfogadva: 2017.07.28.

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztősége fenntartja magának a jogot a hirdetések és szponzorált közlemények elfogadására, de ezek tartalmáért semmilyen körülmények között nem vállal felelősséget.

BRAF-mutáció pozitív áttétes melanoma célzott gyógyszeres kezelése

Targeted therapy for BRAF-mutation positive metastatic melanoma

SZABÓ IMRE LŐRINC DR.¹, ÓCSAI HENRIETTE DR.², KISS BORBÁLA DR.¹,
KÉKEDI KRISZTA DR.¹, KÓSA PÉTER DR.¹, VÁRVÖLGYI TÜNDE DR.¹, KUN EDINA DR.³,
KENYERES ANNA DR.⁴, SZÖLLŐSI ATTILA GÁBOR DR.⁵, REMENYIK ÉVA DR.¹,
EMRI GABRIELLA DR.¹

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, Debrecen¹;
Szegedi Tudomány Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Allergológiai
Klinika, Szeged²;

Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház, Jósa András Oktatókórház,
Bőrgyógyászati Osztály, Nyíregyháza³;

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Debrecen⁴;
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Elettani Intézet, Debrecen⁵

ÖSSZEFOGLALÁS

A BRAFV600E/K génmutáció a melanoma kialakulásában és progressziójában is fontos pathogenetikai tényező. Az esetek felében kimutatható a tumor metasztázisban és hatásának ellensúlyozására kifejlesztett célzott molekuláris inhibitorok szignifikánsan hosszabb progressziómentes és teljes túlélést képesek biztosítani a kemoterápiához képest az áttétes betegek döntő többségében. Sőt, a kombinált BRAF- és MEK-gátló kezelés lehetőségével a BRAF-mutáció igazolása a metasztázisban már nem olyan egyértelműen rosszabb prognózist jelent, mint ahogy azt korábban tartottuk. A klinikai tapasztalatok bővülése elősegíti, hogy a célzott gyógyszerek megtalálják az optimális helyüket a terápiás palettán. Emellett a mellékhatások és ellátásuk terén nyert egyre több gyakorlati tapasztalat a betegek életminőségének javulását is eredményezi.

Kulcsszavak:
áttétes melanoma – BRAF inhibitor –
MEK inhibitor – gyógyszer mellékhatás

SUMMARY

An important pathogenic factor in both the development and progression of melanoma is the V600E/K mutation of BRAF, which can be found in half of metastatic tumors. It is unsurprising therefore that molecular inhibitors targeting its effect are able to offer significantly higher progression free and overall survival as compared to conventional chemotherapy in the majority of patients diagnosed with metastatic melanoma. Moreover, the combination of BRAF- and MEK inhibitor therapy has greatly improved the prognosis of patients with confirmed mutations in distant metastases, showing that optimal use of new therapeutic agents by broadening clinical expertise is an effective way of expanding the inventory of anti-melanoma agents. The management of potential adverse events related to new treatments is also improved by their widespread use and the consequent enhancement of practical knowledge related to the new agents, ultimately leading to the improvement of quality of life of patients.

Key words:
metastatic melanoma – BRAF inhibitor –
MEK inhibitor – drug adverse event

A melanoma pathofiziológiájáról szerzett, az elmúlt évtizedben robbanásszerűen felhalmozódott ismereteink és a modern biotechnológia lehetővé tették új típusú onkoterápiák megjelenését, mint amilyenek a célzott molekuláris inhibitorok vagy a biológiai terápiák, és ezzel megváltoztatták a metasztatikus betegek túlélési esélyeit és átirították a korábbi kezelési irányvonalakat (1–3). A melanoma kialakulásában

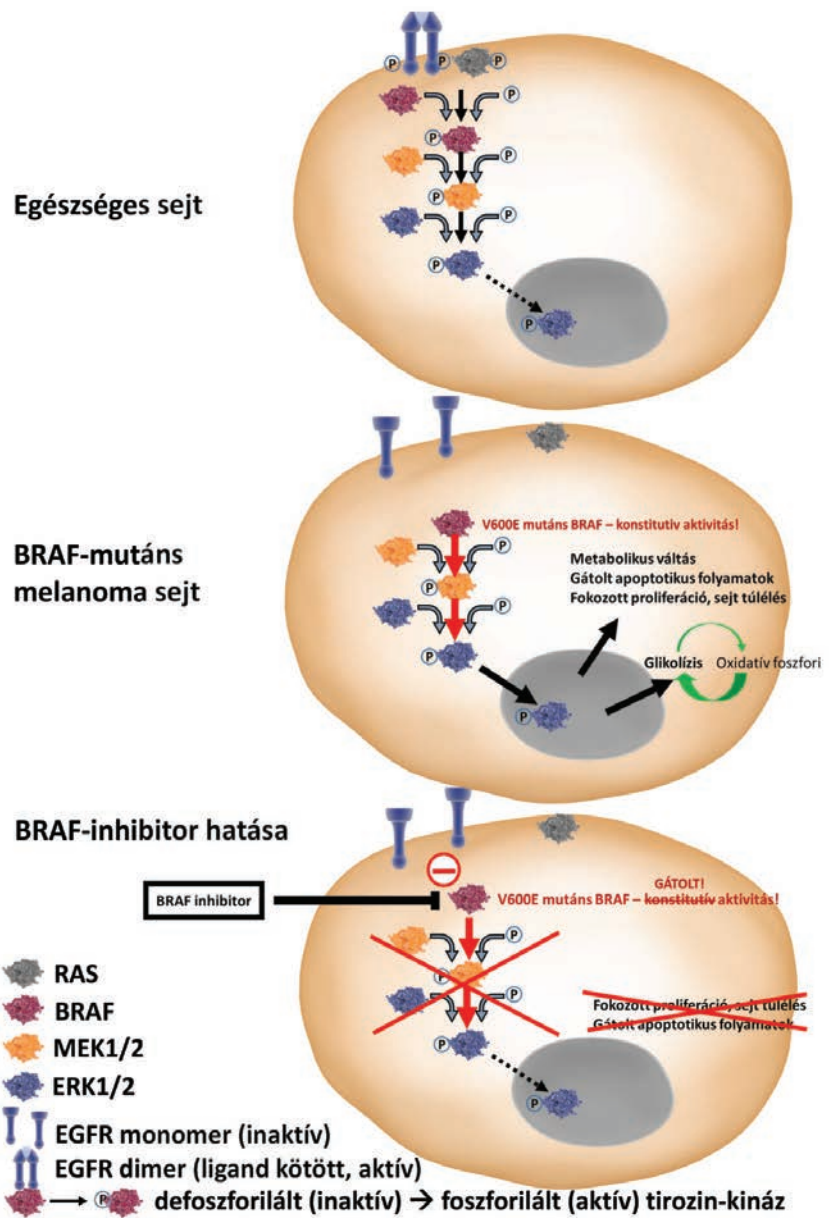
és progressziójában kulcsszerepet játszó génmutációk komplex módon, az intracelluláris jelátviteli folyamatok közötti egyensúly megbomlását okozva vezetnek megnövekedett sejttúléléséhez, kórosan fokozott sejtproliferációhoz. Az egyik legfontosabb pathogenetikai lépés a MAPK (Mitogén Aktivált Protein-Kináz)-út vonal aktivitásának fokozódása (4), ami igen gyakran, a melanomás eseteknek a

Levelező szerző: Dr. Szabó Imre Lőrinc
e-mail: szabo.imre.lorinc@med.unideb.hu

felében, a MAPK-kaszád egyik enzimének, a RAF-kináz család egyik tagjának, a BRAF-nak (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma kináz-család B-tagja) a génjében bekövetkezett aktiváló mutációra vezethető vissza (5, 6). Ez a tény motiválta a mutáns BRAF enzimet gátló célzott molekuláris inhibitorok, elsőként a vemurafenib, majd a dabrafenib kifejlesztését (4). A következő lépés a MEK1/2 (más néven MAPKK, Mitogén Aktivált Protein Kináz Kináz) enzim gátlószereinek megjelenése volt, amik szintén a MAPK-útvonalat célozzák (7). Miután a trametinib hatásossága monoterápiában nem érte el a BRAF-gátlók klinikai hatásosságát, ugyanakkor BRAF inhibitorral együtt adva szignifikánsan növelte a beteg túlélési előnyt, a szintén MEK1/2-gátló cobimetinib klinikai hatását már kezdetektől kombinációs terápiában vizsgálták (8).

A BRAF mutáció pathogenetikai szerepe melanómában

A BRAF enzim egy sejtfelszíni tirozin-kináz receptor (pl. epidermális növekedési faktor receptor (EGFR)) aktiváció hatására bekapcsolódó intracitoplazmatikus szignalizációs kaszkád egyik kulcsenzime (1. ábra). A ligand-kötés hatására bekövetkező receptor aktiváció a közeli RAS molekulákon a GDP GTP-re történő kicserélődéséhez vezet (RAS aktiváció), amit a RAF RAS általi aktivációja követ. A RAF foszforilálja és aktiválja a MEK1/2-t, majd az aktív MEK1/2 foszforilálja és aktiválja az ERK1/2 (extracelluláris szignál regulált kináz)-t. Ez számos további targeten keresztül génexpressziós változásokat indukál, növeli a tumorsejtek életképességét és fokozza a sejtproliferációt (9). Egészséges sejtben ez a rendkívül szigorúan szabályozott szignál-transzdukciós út csak a sejt környezetéből jövő ingerek, pl. növekedési faktor jelenlét hatására kapcsolódik be, és a sejtszintű válasz mindig igazodik a mikrokörnyezethez. A BRAF enzimben bekövetkezett mutáció (1. ábra) esetén a szignalizációs kaszkád kikerül a receptor kontrollja alól és a sejtszintű válasz függetlenedik a környezetből származó stimulusoktól, mindezek eredményeként pedig nő a sejtek túlélése, proliferációs képessége, invazivitása (5). A BRAF fehérje a többi RAF között a legnagyobb bazális aktivitással rendelkezik, és több maligni-

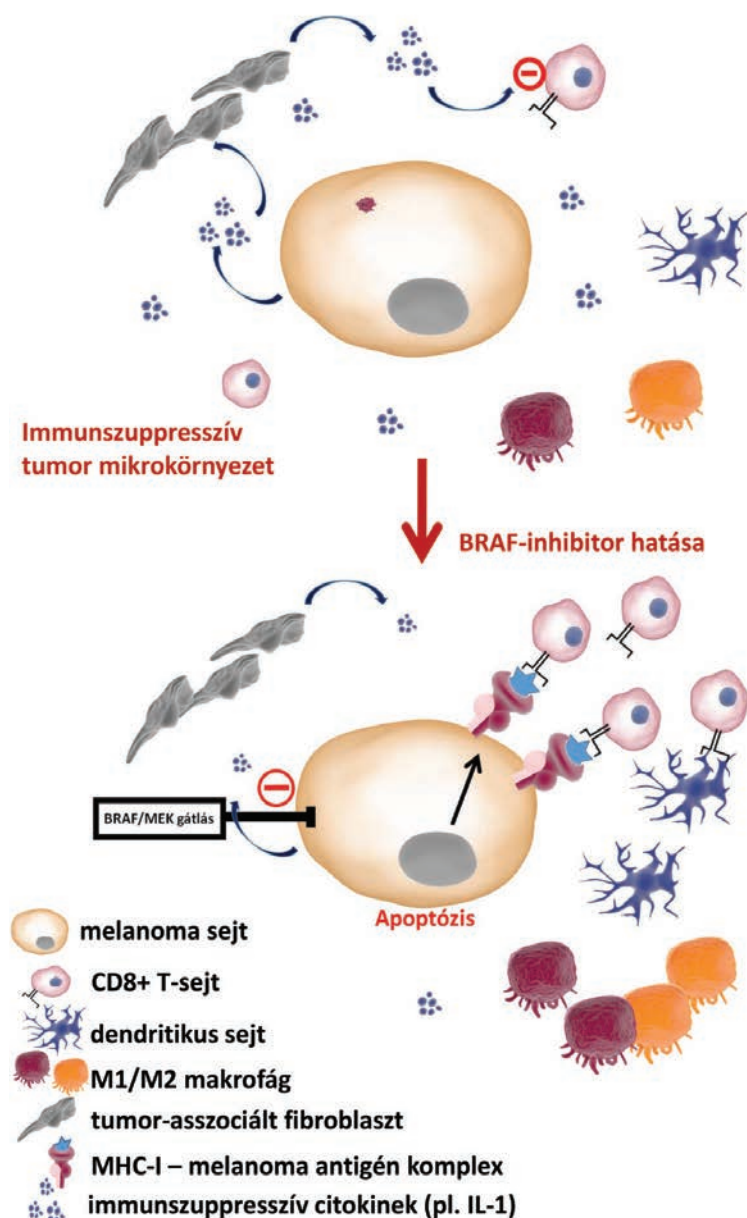


1. ábra

A BRAF-mutáció pathogenetikai szerepe

Egészséges sejtben a sejt felszíni receptor tirozin-kinázok (pl. EGFR) ligandkötése a RAS aktivációján keresztül a MAPK szignálút vonal aktivációját váltja ki. Ez sorozatos foszforilációs lépéseket (RAF, MEK, ERK) foglal magában, ami végül génexpressziós változásokhoz, valamint további szignálút vonalok aktivációjához vezet. BRAF-mutáció esetén sejt felszíni receptor-aktiváció nélkül is aktív a MAPK-út vonal, ami számos tumorsejt-jellemzőt magyaráz. A BRAF-inhibitor a mutáns BRAF tirozin-kinázt gátolva csökkenti a MAPK-út vonal aktivitást, ezáltal akadályozza a tumornövekedést

tásban azonosították funkcionyerő mutációit, mint kóroki tényező, ugyanakkor az összes BRAF-asszociált ráktípus 80%-a melanoma, és a melanomák kb. 50%-ában van jelen BRAF mutáció (5). Talán meglepő, de a melanoma egyetlen igazolt exogén rizikófaktorának, az UV-sugárzásnak nincs szerepe a BRAF mutáció kialakulásában, ugyanis a BRAFV600 génmutáció nem az UV-irradiációra tipikus nukleotidcseré kö-



2. ábra

A BRAF-gátlás hatása a tumor mikrokozmoszra BRAF-inhibitor kezelés kezdeti periódusában a melanomasejtek antigén-prezentációjának javulása, a melanomasejtek és tumor-asszociált fibroblasztok immunszuppresszív hatású citokintermelésének csökkenése, a milió megváltozásával a dendritikus sejtek, makrofágok és aktivált T-sejtek számának, aktivitásának fokozódása észlelhető. A tumorelles immunválasz erősödése hozzájárul a BRAF-inhibitor kezelés tumornövekedést gátló hatásához

vetekzménye (10). Ez azonban nem zárja ki, hogy az UV-sugárzás közvetetten, más génmutációk révén vagy szignalizációs útvonalak befolyásolásával ne játszana szerepet BRAF mutáns melanoma kialakulásában, progressziójában (11).

A melanomafejlődésben fontos szerepet játszó, aberránsan működő fehérjék azonosításával hatalmas érdeklődés fordult a kórosan fokozott jelátviteli folyamatok gátlására

szolgáló effektív terapeutikumok kifejlesztése felé. A vemurafenib és a dabrafenib a BRAF enzim leggyakoribb, V600E/K (600. pozícióban valin helyett glutamát vagy lizin) mutáns formájának szelektív gátlására kifejlesztett kis molekulák, melyek gátolják a BRAF-mutáns melanomasejtek fokozott proliferációját és csökkentik azok életképességét (1. ábra) (5, 12). Érdekes, és a mellékhatás-profil szempontjából klinikai jelentőséggel bír, hogy a vad típusú BRAF-ot hordozó sejtekben ezek az inhibitorok paradox módon fokozzák a RAS-RAF-MEK-ERK-útvonal aktivitást (13). A MAPK-útvonal aktiváció szerepet játszik a malignus sejtek immunrendszerrel szembeni ellenállásában is, amit alátámaszt, hogy a BRAF-inhibíció kedvező irányba tereli a melanomára jellemző immunszuppresszív tumor-mikrokozmoszt (2. ábra) (9). A terápia hatására fokozódik a melanomasejtek antigén-prezentációja, a reaktív sejtek (pl. dendritikus sejtek, természetes öltő sejtek, stb.) aktivitása, ezzel párhuzamosan javul a T-sejt funkció és nő a T-sejt válasz mértéke (1, 14).

A BRAF-mutáció jelenlétének igazolására valós idejű PCR reakción alapuló gyári teszt (cobas 4800, THxID) vagy Sanger szekvenálás alkalmazható, az immunhisztokémiai kimutatás csak tájékoztató jellegű vizsgálat. A mutáció meghatározás legjobb új metasztatikus lézióból, ha erre nincs lehetőség, akkor primer tumorból vagy korábban eltávolított áttétből is elvégezhető (15).

Céltott gyógyszeres kezelés

BRAF inhibitor kezelés (hatékonyság, mellékhatás)

Elsőként a vemurafenib bizonyította klinikai hatékonyságát metasztatikus melanomában Fázis I klinikai vizsgálat során. Naponta kétszer 960 mg dózis mellett az objektív válaszadási rátát meglepően magasnak találták, a kezelt 32 betegből a RECIST kritériumok szerint értékelve 2 betegnél teljes (minden cél lézió eltűnése), 24 betegnél részleges (tumorméret több mint 30%-os csökkenése) tumor regressziót észleltek (16). Az eredményességet az sem vonta kétségbe, hogy a vizsgálat alatt fény derült számos, dóziscsökkentést indokoló gyógyszer mellékhatásra (lásd később).

A vemurafenib és dacarbazin hatását összehasonlító, nagy betegszámon végzett Fázis III klinikai vizsgálat eredményei aztán megerősítették, hogy a BRAF inhibitor átöröst jelent az áttétes melanomás betegek kezelésében. Míg a válaszadási ráta 5% volt a dacarbazinnal kezelt csoportban, 48% volt a vemurafenibbel kezelt betegeknél (17). V600E mutáció (91%) esetén a medián progressziómentes időtartam (PFS_m) a dacarbazin csoportban mért 1,6 hó-



3. ábra
Vemurafenib kezelés mellett kialakult
maculopapulosus exanthema

naphoz képest 5,3 hónap volt a vemurafenibbel kezelt betegeknél, míg a medián teljes túlélés (OS_m) 10,0 hónap volt a dacarbazinnal kezelt betegeknél és 13,3 hónap a vemurafenibbel kezelt csoportban. Hasonlóan jó eredményt észleltek a vizsgálatban a vemurafenib kezeléssel V600K mutáció esetén is, az OS_m 14,5 hónap volt vemurafenib kezelés mellett szemben a 7,6 hónappal dacarbazin kezelés mellett (17). Egy másik BRAF inhibitor, a dabrafenib (naponta kétszer 150 mg) hatásosságát tesztelő klinikai vizsgálatok a vemurafenibbel összevethető klinikai hatékonyságot igazoltak. Dacarbazin kezeléssel történő összehasonlító Fázis III klinikai vizsgálatban a válaszadási ráta 50% volt a dabrafenibbel kezelt betegeknél, míg 6%



4. ábra
Vemurafenib kezelés mellett jelentkező
keratosis pilaris



5. ábra
Vemurafenib kezelés mellett kialakult
spinalioma

volt a kemoterápiával kezelt csoportban, a PFS_m 5,1 hónap volt BRAF inhibitor kezelés mellett, 2,7 hónap dacarbazin kezelés mellett (18).

BRAF-gátló terápia mellett a betegek legalább 2/3 részénél (67-90%) jelentkezik valamilyen mellékhatás, mely többnyire tolerálható, azonban az esetek egyharmadában dózismódosításra van szükség (19, 20). Leggyakrabban bőrgyógyászati mellékhatásokkal kell számolnunk, melyek az összes mellékhatás több mint 90%-át teszik ki. A leggyakrabban előforduló bőrtünetek: hyperkeratosis, maculopapulosus exanthema (3. ábra), pruritus, alopecia, bőrszárazság, tenyér-talpi erythrodysesthesia, keratosis pilaris (4. ábra). Vemurafenib kezelés mellett gyakran észlelünk fotoszenzitivitást. Sugárkezelt bőrterület vagy belső szerv súlyos akut gyulladásos reakciója jelentkezhet a gyógyszereszedés alatt az irradiációval egyidejűleg vagy röviddel utána (radioszenzitivitáció), de akár jóval később (átlag 1 hónappal) a sugárkezelés befejezése után („radiation recall”) (21, 22). A BRAF inhibitorok specifikus mellékhatásaként benignus (pl. papilloma) és (pre)malignus bőrtumorok (keratoacanthoma, spinalioma 19-26%-ban, második primer melanoma 1,6-2,4%-ban) alakulhatnak ki (5. ábra), melyek kezelése sebészi eltávolítás, a terápia felfüggesztése nem szükséges (20, 23, 24). A háttérben a RAS-mutáns, de BRAF vad típusú sejtekben az inhibitor okozta paradox MAPK-út vonal aktiváció játszik elsősorban szerepet. Egyéb, nem bőrre lokalizáló malignus tumorok (pl. myelomonocytás leukaemia, vastagbél daganat) progressziója is lehetséges, ha azok RAS-mutációt hordoznak, ezért az esetleges malignómák szűrése és RAS-mutáns belserves daganatok felfedezése esetén a kezelés leállítása szükséges. A bőrtüneteken kívül gyakran lép fel arthralgia (22-34%), fejfájás, fáradékonyság, hasmenés, és elsősorban dabrafenibtől magas láz, mely általában a kezelés megkezdése után 2 héten belül jelentkezik és átlag 3 napig tart. Ritkán megfigyelhető uveitis, hasi fájdalom, izomfájdalom. Rendszeres EKG ellenőrzés szükséges a QT-idő megnyúlásának kizárására, mely ritmuszavart okozhat.

A klinikai tapasztalatok alapján nagy előnye ezeknek a gyógyszereknek, hogy az objektív válaszára (teljes vagy

részleges tumor remisszió) magas (kb. 50%), emellett a tumortömeg csökkenése és a klinikai tünetek javulása nagyon hamar (kb. 2 hét alatt) észlelhető, még akkor is, ha a kezelés kezdetén a betegnek kiterjedt áttétes betegsége van, de az is igaz, hogy nem gyakori a komplett remisszió (8-10%), és a betegek felénél a gyógyszerrel szembeni rezisztencia kialakulása figyelhető meg kb. 6 hónappal (PFS_m) a kezelés megkezdését követően (1). A BRAF inhibitor kezeléssel elérhető 1-éves, 2-éves, illetve 3-éves teljes túlélés (OS) 55-65%, 35-45%, illetve 20-30% (25).

Prognosztikai faktorok

A progrediáló tumoros betegséget jellemző, (an)aerob glikolízist favorizáló anyagcsereváltásra (Warburg-effektus) utal a magas szérum LDH-szint, ami a legfontosabb független negatív prognosztikai faktor metasztatikus melanómában. Ezen felül alkalmas a BRAF inhibitor terápia hatásosságának előrejelzésében is. A terápia kezdetén normál tartományban lévő vagy magas, de a terápia hatására normalizálódó LDH-szint jó prognózist jelent, míg a nem normalizálódó, magas LDH-szint rossz prognózissal jár (26). A vemurafenib klinikai vizsgálatban a magas, nem normalizálódó LDH-szinttel rendelkező betegek korai elhalálozását jelentették (<90 nap), míg semmilyen más vizsgált faktor (kor, nem, stb.) nem mutatott összefüggést a korai halállal.

MEK inhibitor kezelés (hatékonyság, mellékhatás)

A trametinib Fázis III klinikai vizsgálatban 22% objektív válasz rátát és 4,8 hónap PFS_m-t ért el BRAF-mutáns, BRAF inhibitorral még nem kezelt áttétes melanoma esetén (7). További klinikai vizsgálatok tanúsága szerint a BRAF-gátló kezelés mellett kialakult progresszió esetén adott MEK inhibitor nem volt képes hatékony tumor remisszió indukcióra, BRAF inhibitorral együtt adva azonban szignifikánsan javította mind a progressziómentes, mind a teljes túlélés esélyét. Fázis I/II vizsgálatokban a dabrafenib-trametinin kombináció 76% válaszrátát, 9,4 hónap PFS_m-t és 27,4 hónap OS_m-t ért el, míg a csak dabrafenibbel történő kezelés során a válaszráta 54% volt, a PFS_m 5,8 hónap, az OS_m pedig 20,2 hónap (1). Ezen eredmények, majd a Fázis III klinikai vizsgálatok adatai alapján a BRAF-mutáns metasztatikus melanoma kezelésében a BRAF és MEK inhibitor kombináció vált standarddá.

MEK-gátlókat tehát általában önállóan nem adunk, ám mellékhatás profiljukat mégis fontos ismernünk a kombinált terápia során fellépő panaszok korrekt értékelése, az esetleges dózis csökkentés vagy gyógyszer felfüggesztés megítélése szempontjából (27). A MEK inhibitorok leggyakoribb mellékhatásai szintén a bőrön jelentkeznek, így gyakran észlelünk bőrszárazságot, bőrvizketést, acneiform bőrkiütéseket (6. ábra). Ugyanakkor másodlagos bőrdaganatok kialakulásától nem kell tartanunk. Gyakori mellékhatás a hasmenés, a perifériás oedema is. Kevésbé gyakori, de annál nagyobb odafigyelést igényel a szív ejekciós frakciójának csökkenése, esetleg cardiomyopathia kialakulása, mely miatt rendszeres kardiológiai kontroll szükséges echocardiographiás vizsgálattal. Látásromlás léphet fel az esetek 15%-

ában, melyek közül a centrális serosus retinopathia fordul elő leggyakrabban, azonban szerencsére retina-véna okklúzió, retinaleválás csak nagyon ritkán jelentkezik. Thromboemboliás történéseket, súlyos vérzéseket (koponyaűri és gastrointestinalis) írtak le MEK-gátló kezelés alatt, melyek miatt különösen körültekintően kell eljárni azon betegeknél, akiknek agyi metasztázisai vannak, vagy alvadás-gátló kezelésben részesülnek. A kreatin-kináz emelkedésre külön oda kell figyelni a laboratóriumi vizsgálatok során.

BRAF és MEK inhibitor kombinált kezelés (hatékonyság, mellékhatás)

A BRAF-inhibíció kiegészítése a szignalizációs kaskád soron következő tagjának, a MEK-nek a gátlásával új távlatot nyitott a BRAF-mutációt hordozó metasztatikus melanómában szenvedő betegek terápiájában. A már törzskönyvezett gyógyszer kombinációk a dabrafenib (2x150 mg/d) plusz trametinib (1x2 mg/d) és a vemurafenib (2x960 mg/d) plusz cobimetinib (1x60 mg/d) (1, 25).

A vemurafenib-cobimetinib kezeléssel Fázis III klinikai vizsgálatban tapasztalt válaszadási ráta 70% volt, szemben a vemurafenib monoterápia esetén tapasztalt 50%-kal, emellett a PFS_m 12,3 hónap volt a kombinációs terápia mellett, míg 7,2 hónap a vemurafenib csoportban, az OS_m 22,3 hónap volt a kombinációs kezeléssel, 17,4 hónap a monoterápiával (1). Emellett a MEK inhibitor hozzáadása a kezeléshez a betegek életminőségét is javította (28).

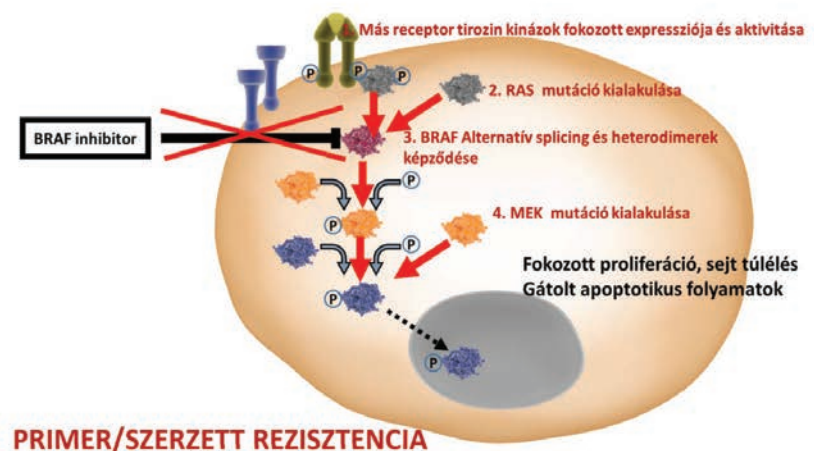
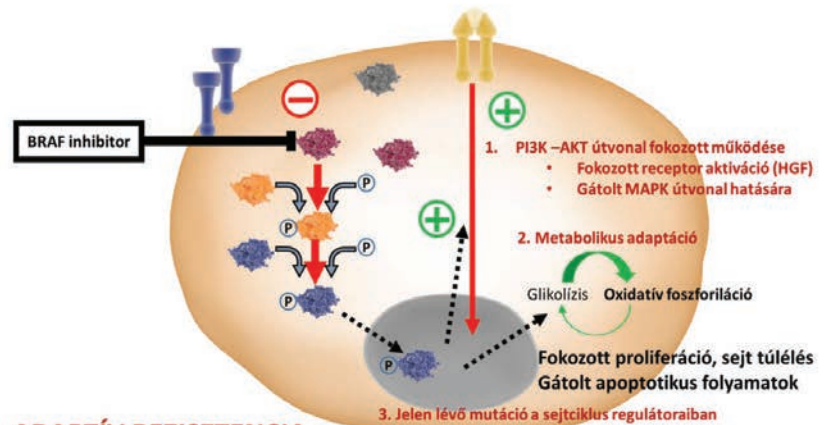


6. ábra
Cobimetinib kezelés mellett jelentkező acneiform exanthema

A dabrafenib-trametininib kezeléssel elért klinikai eredmények Fázis III vizsgálatokban nagyon hasonlóak voltak, az objektív válaszadási ráta 64-76% volt, a PFS_m 11-11,4 hónap, az OS_m 25,1 hónap (1). Később indirekt összehasonlító vizsgálatban is igazolták, hogy nincs különbség a kétfajta kombináció között sem a válaszráta, sem a PFS_m, sem pedig az OS_m tekintetében, csupán a mellékhatásokban (29).

A kombinációs kezelés során a mellékhatások előfordulási gyakorisága változik. Egyes mellékhatásoknál a 3-4-es fokozatú toxicitás incidenciája nő, de az adverz eseményekhez kötődő terápia megszakítás, dóziscsökkentés gyakoriságát összességében nem növeli a kombinációs kezelés (28). Itt is a cutan toxicitással kell leggyakrabban számolnunk, úgymint: exanthemák, bőrszárazság, pruritus, hyperkeratosis, kéz-láb szindróma, vemurafenib tartalmú kezelésnél fototoxicitás. Egyértelműen csökken a MEK gátlása révén a malignus bőrdaganatok incidenciája, így a spinocelluláris karcinóma és keratoacanthoma gyakorisága kombinált target terápia esetén (4% vemurafenib plusz cobimetininib kombinációnál vs. 18% vemurafenib monoterápiánál, illetve 3-7% dabrafenib plusz trametinib kombinációnál vs. 7-19% dabrafenib monoterápiánál). Az elsősorban MEK-gátlóhoz kötődő mellékhatások, mint a hasmenés, mely általában az 1. hónapban a legkifejezettebb, a serosus retinopathia, a bal kamra diszfunkció, emelkedett kreatinínáz vagy májfunkciós értékek gyakrabban fordulnak elő a kombinációs kezelésnél, mint BRAF inhibitor monoterápiánál, de általában nem rontják érdemben az életminőséget, és viszonylag ritkán vezetnek a MEK-gátló terápia megszakításához (30). A dabrafenib terápia trametinibbel kombinálva egyértelműen fokozza a pyrexia előfordulását (71% vs. 26% monoterápiánál), növelve a súlyos esetek számát is. Általában később jelentkezik és tovább tart a láz, mely megszűnése után célszerű a gyógyszereket fokozatosan visszaállítani. Gyakran kell számolnunk gyengeséggel, hányingerrel, hányással, hasmenéssel, perifériás oedema, arthralgia tüneteivel is a kombinációs kezelés során (31).

Rendszeres laboratóriumi kontroll, kardiológiai, szemészeti és természetesen bőrgyógyászati ellenőrzés mellett a mellékhatások korán felismerhetőek, a megfelelő, időben megkezdett terápiával a kombinált kezelés jól tolerálható. A beteg edukációval, az orvos és beteg, a kép-



7. ábra

BRAF-inhibitorral szemben kialakuló rezisztencia mechanizmusok
 BRAF-inhibitor kezelés elkezdése után rövid időn belül olyan sejt folyamatok indukálódhatnak már meglévő génmutációk, a tumor mikroenvironmentból származó faktorok (pl. HGF) vagy a MAPK-út vonal gátlásának következtében, melyek a melanomasejtek terápiához adaptálódását eredményezik, a BRAF-gátlás hatékonysága mérséklődik (adaptív rezisztencia). Kezdetből jelen lehetnek vagy a kezelés alatt kialakulhatnak olyan génmutációk, génexpressziós eltérések, amik a BRAF-inhibitor kezelés hatástalanságát (primer rezisztencia), illetve hatásvesztését (szerzett rezisztencia) okozzák

zett szakasszisztens és beteg közötti személyes kapcsolattartás révén a compliance növelhető. Mindezeknek köszönhetően metasztatikus melanómában szenvedő betegeinknek hosszútávon adhatjuk a BRAF- és MEK-gátló terápiát.

A BRAF és MEK inhibitor kombinációs kezeléssel az 1-, 2-, illetve 3-éves OS ráta 72-75%, 49-53%, illetve 37-

45% (25). Akárcsak a BRAF-inhibitor kezelés esetén, az LDH-szint prognosztikai szempontból lényeges. Normál kiindulási LDH-szint esetén a betegnek kétszer annyi esélye van a 3-éves túlélésre (48-56%), mint magas LDH-szint esetén (20-25%) (25). Jobb prognózist jelent az is, ha komplett remisszió (kombinációs kezelésnél 16-19%) alakul ki a kezelés hatására, ekkor a várható 2-éves túlélés 88% (1).

Agyi áttét

Mind a vemurafenib, mind a dabrafenib mutat klinikai hatékonyságot agyi áttét esetén, Fázis II klinikai vizsgálatokban a vemurafenib 18%, a dabrafenib 30,8-39,2% intracranialis válaszdási rátát ért el (32, 33). Lokális kezeléssel (pl. sztereotaxiás sugársebészet [SRS]) együtt az agyi áttétekkel járó metasztatikus betegségben a túlélés esélye akár megkétszerezhető: egy prospektív vizsgálatban SRS utáni 1-éves OS 41% volt célzott kezelésben részesülő BRAF-mutáns melanoma esetén, míg 19% volt BRAF vad típusú melanoma esetén (34). A radionecrosis elkerülése végett a szakmai ajánlás SRS előtt és után 1-1 nap, míg más radioterápiás metódusok esetén 3-3 nap gyógyszerkiagyás (21).

Gyógyszer rezisztencia

A gyógyszer rezisztencia lehet elsődleges, amikor a betegség egyáltalán nem reagál a kezelésre, vagy másodlagos, amikor egy kezdeti tumor regresszió után tapasztalható a hatásvesztés (7. ábra) (35). Létezik adaptív rezisztencia is, ami gyorsan, a terápia megkezdését követően órák alatt kialakul, és a terápia megvonás után megszűnhet, ebben az esetben van tumor-válasz, de nincs tumor-elimináció (36).

A melanomasejtekben aktív ciklin D1/ciklin-dependens kináz 4 a sejt-ciklus reguláció zavarán keresztül vezet relatív inszenzitivitáshoz, míg a szintén gyakori PTEN vesztés vagy a stroma sejtekből származó HGF (hepatocita eredetű növekedési faktor) szekréció a RAS-RAF-MEK-ERK kaszkáddal párhuzamos AKT-PI3K-útvonal fokozott működésével okozhat elsődleges rezisztenciát (37). A malignus sejtekről általánosságban ismert, hogy az anyagcsere útvonalak közül az oxidatív foszforiláció helyett a glikolízist preferálják, ami hozzájárul a tumorsejtek növekedéséhez és hypoxiás körülmények között a túléléséhez. BRAF rezisztencia egyik módja, hogy a gátolt RAF és MAPK útvonal komplex, parallel molekuláris mechanizmusokkal visszatereli a sejtek anyagcseréjét az oxidatív foszforiláció irányába, ami hozzájárul a tumorsejt adaptációhoz (38). Ezt a mechanizmust egyelőre csak melanoma sejteken figyelték meg.

A RAS-RAF-MEK-ERK-útvonal aktivitásának helyreállása és újbóli tumor progresszió bekövetkezhet a gyakori RAS, ritkább MEK mutáció vagy a mutáns (V600E) BRAF alternatív splice-variáns kialakulásával (1). Fontos, hogy a mutáns és splice-variáns BRAF molekulákból képződő heterodimer is rezisztens. Másik lehetőség sejtfelszíni receptor tirozin-kinázok (PDGFR, IGF-1R) expressziójának fokozódása, következményes szignalizációs útvonal aktiváció, mely a BRAF-gátló terápia ellenére tumor progresszióhoz vezet (36).

A célzott gyógyszeres kezelés helye

A kombinált BRAF és MEK inhibitor kezelés a BRAFV600 mutáció pozitív metasztatikus melanoma kezelésében kulcsfontosságú. A fejlesztés, illetve klinikai vizsgálat alatt álló újabb célzott gyógyszerek hozzáadásával remélhetőleg a gyógyszer rezisztencia kialakulásának esélye még tovább csökkenthető lesz (4, 39). A célzott kezelés mellett bekövetkező progresszió után alkalmazott biológiai terápia (immunoterápia) további túlélési esélyt jelent a betegnek, de hogy vajon ez az optimális egy beteg számára vagy az immunoterápiát kell először adni és csak az amellet bekövetkező progresszió után célzott kezelést, ezt még klinikai vizsgálatban tesztelik. A helyes választ biztosan befolyásolják a konkrét metasztatikus betegség jellemzői (pl. tumor teher, progresszió kinetika, immunológiai státusz), valamint az alkalmazott immunoterápia modalitás (anti-PD-1 monoterápia vagy kombinált immunoterápia), azaz egyéniileg különbözhet. Várakozás övezi azon klinikai vizsgálatokat, ahol a célzott kezelést immunoterápiára váltják még a betegség progresszió előtt, illetve ahol együtt alkalmazzák a célzott gyógyszereket az immunoterápiás készítménnyel, ez utóbbi esetben nagyobb eséllyel kerül majd a klinikumba anti-PD-L1 (anti-programozott sejthalál-ligand 1) biológiai terápiával történő kombináció a kedvezőbb toxicitási profil miatt.

Összefoglalva, a célzott kezelés lehetősége igen nagy előrelépést jelentett a metasztatikus melanomával küzdő betegek terápiájában, sőt a jelenleg tapasztalt klinikai hasznánál még többet is elérhet, ha a helyét a folyó klinikai vizsgálatok még pontosabban kijelölik a terápiás palettán (1, 25).

Köszönetnyilvánítás

OTKA K120206; GINOP 2.3.2-15- 2016-00005.

IRODALOM

1. Luke J. J., Flaherty K. T., Ribas A., Long G. V.: Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2017.
2. Garbe C., Peris K., Hauschild A. és mtsai.: Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J Cancer* (2016) 63, 201-217.
3. da Silveira Nogueira Lima J. P., Georgieva M., Haaland B. és mtsai.: A systematic review and network meta-analysis of immunotherapy and targeted therapy for advanced melanoma. *Cancer Med* (2017) 6, 1143-1153.
4. Iams W. T., Sosman J. A., Chandra S.: Novel Targeted Therapies for Metastatic Melanoma. *Cancer J* (2017) 23, 54-58.
5. Davies H., Bignell G. R., Cox C. és mtsai.: Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* (2002) 417, 949-954.
6. Hall R. D., Kudchadkar R. R.: BRAF mutations: signaling, epidemiology, and clinical experience in multiple malignancies. *Cancer Control* (2014) 21, 221-230.
7. Grimaldi A. M., Simeone E., Festino L. és mtsai.: MEK Inhibitors in the Treatment of Metastatic Melanoma and Solid Tumors. *Am J Clin Dermatol* 2017.
8. Boespflug A., Thomas L.: Cobimetinib and vemurafenib for the treatment of melanoma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2016) 17, 1005-1011.

9. *Kolch W.*: Meaningful relationships: the regulation of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway by protein interactions. *Biochem J* (2000) *351* 2, 289-305.
10. *von Thaler A. K., Kamenisch Y., Berneburg M.*: The role of ultraviolet radiation in melanomagenesis. *Exp Dermatol* (2010) *19*, 81-88.
11. *Thomas N. E., Berwick M., Cordeiro-Stone M.*: Could BRAF mutations in melanocytic lesions arise from DNA damage induced by ultraviolet radiation? *J Invest Dermatol* (2006) *126*, 1693-1696.
12. *Garbe C., Abusauf S., Eigentler T. K.*: Vemurafenib. *Recent Results Cancer Res* (2014) *201*, 215-225.
13. *Poulikakos P. I., Zhang C., Bollag G. és mtsai.*: RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. *Nature* (2010) *464*, 427-430.
14. *Reddy S. M., Reuben A., Wargo J. A.*: Influences of BRAF Inhibitors on the Immune Microenvironment and the Rationale for Combined Molecular and Immune Targeted Therapy. *Curr Oncol Rep* (2016) *18*, 42.
15. *Chapman P. B., Hauschild A., Sondak V. K.*: Frontline approach to metastatic BRAF-mutant melanoma diagnosis, molecular evaluation, and treatment choice. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* (2014) 412-421.
16. *Flaherty K. T., Puzanov I., Kim K. B. és mtsai.*: Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* (2010) *363*, 809-819.
17. *Chapman P. B., Hauschild A., Robert C. és mtsai.*: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* (2011) *364*, 2507-2516.
18. *Hauschild A., Grob J. J., Demidov L. V. és mtsai.*: Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* (2012) *380*, 358-365.
19. *Larkin J., Del Vecchio M., Ascierto P. A. és mtsai.*: Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol* (2014) *15*, 436-444.
20. *Lacouture M. E., Duvic M., Hauschild A. és mtsai.*: Analysis of dermatologic events in vemurafenib-treated patients with melanoma. *Oncologist* (2013) *18*, 314-322.
21. *Anker C. J., Grossmann K. F., Atkins M. B. és mtsai.*: Avoiding Severe Toxicity From Combined BRAF Inhibitor and Radiation Treatment: Consensus Guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2016) *95*, 632-646.
22. *Hecht M., Zimmer L., Loquai C. és mtsai.*: Radiosensitization by BRAF inhibitor therapy-mechanism and frequency of toxicity in melanoma patients. *Ann Oncol* (2015) *26*, 1238-1244.
23. *Su F., Viros A., Milagre C. és mtsai.*: RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* (2012) *366*, 207-215.
24. *Zimmer L., Haydu L. E., Menzies A. M. és mtsai.*: Incidence of new primary melanomas after diagnosis of stage III and IV melanoma. *J Clin Oncol* (2014) *32*, 816-823.
25. *Queirolo P., Spagnolo F.*: BRAF plus MEK-targeted drugs: a new standard of treatment for BRAF-mutant advanced melanoma. *Cancer Metastasis Rev* (2017) *36*, 35-42.
26. *Seifert H., Fisher R., Martin-Liberal J. és mtsai.*: Prognostic markers and tumour growth kinetics in melanoma patients progressing on vemurafenib. *Melanoma Res* (2016) *26*, 138-144.
27. *Infante J. R., Fecher L. A., Falchook G. S. és mtsai.*: Safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and efficacy data for the oral MEK inhibitor trametinib: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol* (2012) *13*, 773-781.
28. *Larkin J., Ascierto P. A., Dreno B. és mtsai.*: Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* (2014) *371*, 1867-1876.
29. *Daud A., Gill J., Kamra S. és mtsai.*: Indirect treatment comparison of dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib plus cobimetinib in previously untreated metastatic melanoma patients. *J Hematol Oncol* (2017) *10*, 3.
30. *Welsh S. J., Corrie P. G.*: Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Ther Adv Med Oncol* (2015) *7*, 122-136.
31. *Long G. V., Stroyakovskiy D., Gogas H. és mtsai.*: Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* (2015) *386*, 444-451.
32. *McArthur G. A., Maio M., Arance A. és mtsai.*: Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicentre study. *Ann Oncol* (2017) *28*, 634-641.
33. *Long G. V., Trefzer U., Davies M. A. és mtsai.*: Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* (2012) *13*, 1087-1095.
34. *Wolf A., Zia S., Verma R. és mtsai.*: Impact on overall survival of the combination of BRAF inhibitors and stereotactic radiosurgery in patients with melanoma brain metastases. *J Neurooncol* (2016) *127*, 607-615.
35. *Mancini M., Yarden Y.*: Mutational and network level mechanisms underlying resistance to anti-cancer kinase inhibitors. *Semin Cell Dev Biol* (2016) *50*, 164-176.
36. *Hartsough E., Shao Y., Aplin A. E.*: Resistance to RAF inhibitors revisited. *J Invest Dermatol* (2014) *134*, 319-325.
37. *Sullivan R. J., Flaherty K. T.*: Resistance to BRAF-targeted therapy in melanoma. *European Journal of Cancer* (2013) *49*, 1297-1304.
38. *Kugel C.H., Aplin A. E.*: Adaptive resistance to RAF inhibitors in melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* (2014) *27*, 1032-1038.
39. *Simeone E., Grimaldi A. M., Festino L. és mtsai.*: Combination Treatment of Patients with BRAF-Mutant Melanoma: A New Standard of Care. *BioDrugs* (2017) *31*, 51-61.

Érkezett: 2017. 07. 26.

Közlésre elfogadva: 2017. 07. 28.

Hazai hírek

A Semmelweis Nap alkalmából 2017. július 3-án **Dr. Kárpáti Sarolta** a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika egyetemi tanára, az egészségügy területén végzett kivételesen magas színvonalú, példaértékű szakmai munkája elismeréseként a **Semmelweis díjat** Balog Zoltán minisztertől vette át.

Vemurafenib-cobimetinib kombinációs terápia és saját kezdeti tapasztalataink melanoma kezelésében

Our experiences with the combination therapy of vemurafenib and cobimetinib in metastatic melanoma patient

GORKA ESZTER DR.¹, CZIRBESZ KATA DR.¹, GÉZSI ANDRÁS², LISZKAY GABRIELLA DR.¹

Országos Onkológiai Intézet, Dermato-onkológiai Osztály, Budapest¹
Simmelweis Egyetem Sejt és Immunbiológiai Intézet, Genetikai Osztály, Budapest²

ÖSSZEFOGLALÁS

A BRAF inhibitor vemurafenib és a MEK inhibitor cobimetinib kombinációt BRAF pozitív melanoma kezelésében a nemzetközi ajánlások első vonalban javasolják. A fázis 3-as CoBRIM vizsgálat a vemurafenib-cobimetinib kombinációs karon 12,3 hónapos medián progressziómentes túlélést (PFS) és 22,3 hónap medián teljes túlélést (OS) eredményezett, az objektív válaszarány (ORR) 68% volt.

2015. november-2016. március között 13 előrehaladott melanómában szenvedő beteget kezeltünk vemurafenib+cobimetinib célzott kombinációval OEP finanszírozás és Roche Hozzáférési Program keretein belül.

75%-os betegség kontroll rátát és 58%-os ORR-t találtunk. A 8,6 hónapos medián követési idő mellett a medián PFS-t és az OS-t nem értük el, de a követési idő alapján a median PFS meghaladta a 8,6 hónapot. A betegek 31%-ában lépett fel Gr3-4 mellékhatás, melyek 15%-ban vezettek a cobimetinib terápia leállításához.

Saját tapasztalataink is alátámasztják a kombinációs terápia hatékonyságát és tolerálhatóságát melanomás betegeknél.

Kulcsszavak:
melanoma – BRAF inhibitor
– MEK inhibitor – kombináció –
célzott terápia

SUMMARY

The combination of BRAF inhibitor vemurafenib and MEK inhibitor cobimetinib is the first-line international recommendation for the treatment of BRAF positive melanoma. The Phase III CoBRIM examination on vemurafenib-cobimetinib combination arm resulted in a 12.3 months of progression free survival (PFS) and a 22.3 months of overall survival (OS), the objective response rate (ORR) was 68%.

Between November 2015 and March 2016 thirteen (13) patients with advanced melanoma were treated with targeted combination of vemurafenib-cobimetinib in the frame of Roche Access Program and the financial support of the National Health Insurance Fund.

The disease control rate was 75% and the objective response rate (ORR) was 58%. After a follow-up of 8.6 months we did not reach the median progression free survival (PFS) and the overall survival (OS), but based on the follow-up time the PFS surpassed the 8.6 months. In 31% of patients was observed Gr3-4 side effect, which had led in 15% to the discontinuation of the cobimetinib therapy.

Our own experiences also support the efficacy and tolerability of combination therapy in patients with melanoma.

Key words:
melanoma – BRAF inhibitor
– MEK inhibitor – combination –
targeted therapy

Molekuláris patomechanizmus

A melanoma előfordulása világszerte növekvő tendenciát mutat. A melanomák 90%-át kitevő cutan melanoma incidenciája publikált adatok szerint exponenciális jelleggel nő az utóbbi 7 évtizedben (1). Magyarországon több,

mint 2000 új eset kerül diagnosztizálásra évente, ami az ezredforduló óta másfélszeres növekedést jelent.

Az utóbbi évtizedben felgyorsult a melanoma molekuláris hátterének feltérképezése, ezáltal egyre több ún. „target” molekula került felismerésre, melyek blokkolásával a daganatsejtek kontrollálatlan osztódásának hatékonyabb gát-

Levelező szerző: Gorka Eszter dr.
e-mail: gorka.eszter@gmail.com

lása jött létre. A melanoma patomechanizmusáról bebizonyosodott, hogy mitogén-aktivált protein kináz (MAPK) kaszkád-függő (2). Ezen az intracelluláris MAPK jelátviteli útvonalon, melynek elemei a RAS-RAF-MEK-MAPK, bármely fehérje defektusa a MAPK állandó aktivációjához és következményes sejtproliferációhoz vezet. Cutan melanomák mintegy 50%-a hordoz BRAF gén mutációt (3), ez képezi a célzott terápia alapját melanomában. A leggyakoribb a BRAF V600E mutáció, ennek során a 600-as kodonnál egy timin-adenin nukleotidcsere miatt valin-glutámát aminosav szubsztitúció jön létre, míg a kevésbé gyakori BRAF V600K mutáció valin-lizin szubsztitúciót jelent. Ezáltal a RAF protein kináz aktivitása többszázszorosára nő (4).

A vemurafenib az első onkogén BRAF kináz gátló szer, mely a mutáns enzim működésének blokkolása által csökkenti a sejtproliferációt és fokozza a sejtapoptózist (5). A BRAF pozitív melanomák BRAF gátló kezelésével általában prompt tumorcsökkenés következik be, de ha a RAF inhibíció nem pusztítja el teljesen a melanomasejteket, különböző rezisztencia-mechanizmusok helyreállítják a MAPK szignáltranszdukciót (2). A BRAF gátló monoterápia során kialakuló szekunder rezisztencia a kezelés sikertelenségének leggyakoribb oka, mely a medián progressziómentes túlélést 6 hónapra korlátozza (5). A rezisztencia-mechanizmusok széles skálája közül a legtöbb a MEK által mediált MAPK út reaktivációját érinti (6-7), így a BRAF és MEK együttes blokkolása a MAPK jelátviteli utat hatékonyabban gátolja.

A BRAF inhibitor vemurafenib és a MEK inhibitor cobimetinib együttes alkalmazása nagyobb klinikai előnyt jelent a betegek számára (8). Szintén befogadott kombináció, a BRAF gátló dabrafenib és MEK gátló trametinib, ami kissé eltérő mellékhatás-profillal hasonlóan jó terápiás választárányt és túlélést eredményezett (9).

Vemurafenib és cobimetinib szerepe a metasztatikus melanoma kezelésében

Az előrehaladott BRAF pozitív melanoma kezelésében túlélést meghosszabbító terápiának bizonyult a BRAF inhibitor vemurafenib és dabrafenib. A vemurafenib fázis 1-es klinikai vizsgálat 7 hónapot meghaladó medián progressziómentes túlélést (PFS)(10), a BRIM-2 vizsgálat 6,8 hónapos medián PFS-t (11) és 15,9 hónapos medián teljes túlélést (OS) írt le vemurafenibrel kezelt melanomás betegeknél. A BRIM-3 vizsgálatban a vemurafenib dakarbazinnal szemben jelentkező túlélési előnye igazolódott korábban kezeletlen betegeknél: 5,3 hó vs 1,6 hó PFS (5).

A randomizált, kettős vak, multicentrikus, fázis 3-as CoBRIM klinikai vizsgálat a vemurafenib+cobimetinib kombinációs kar betegeinél elérhető terápiás eredményeket hasonlította össze a vemurafenib+placebo monoterápiás karral, 495 korábban kezeletlen, BRAF V600 pozitív, előrehaladott melanomás beteg bevonásával. A frissített adatok szerinti 14,2 hónapos medián követési idő mellett a medián PFS szignifikánsan hosszabbnak, 12,3 hónapnak bizonyult

a kombinációs karon, a monoterápiával elért 7,2 hónappal szemben (HR=0,58, 95% CI; p<0,0001). A medián OS a kombináció alkalmazásával elérte a 22,3 hónapot, míg a monoterápiával 17,4 hónap volt (HR=0,70, 95% CI; p=0,005). Az objektív válaszarány hozzáadott cobimetinib esetén szintén meghaladta a vemurafenib monoterápiával kapott eredményt (68% vs 45%, p<0,0001) (12). A kombinációs terápiával tapasztalt szignifikáns klinikai előny a mellékhatások nagyobb arányú előfordulásával társult. A leggyakoribb Grade 3-4-es mellékhatás az emelkedett GGT (gamma-glutamil transzferáz) laborérték volt (15% vs. 10%), de a CPK (kreatin-foszfokináz) emelkedés (12% vs. <1%) és GPT/ALAT (alanin transzamináz) emelkedés (11% vs 6%) is nagyobb frekvenciával alakult ki a kombinációval kezelt betegeknél. A kombinációs csoportban gyakoribb volt a láz, a diarrhoea, a bőrkiütés, a serosus retinopathia és a fotoszenzitivitás, ritkábban fordult elő azonban a hyperkeratosis, a keratoacanthoma, a laphámcarcinoma, továbbá az alopecia (11). A frissített adatok alapján a mellékhatások incidenciája a kezelés során az idővel csökkent, kevesebb új esemény alakult ki. Döntő hányaduk a kezelés első hónapjában lépett fel, a késői, 4. ciklus után lejelentett leggyakoribb Gr3-4 mellékhatás az emelkedett GGT szint volt (13). Mindezek mellett a terápiát biztonságosnak és jól tolerálhatónak tartották.

Alcsoport analízis alapján megállapítást nyert, hogy a BRAF V600E mutációt hordozó betegeknél hosszabb a medián PFS, mint a BRAF V600K mutáció esetén. A normál kezdeti szérum LDH (laktát-dehydrogenáz) koncentrációval is jobb PFS társult, mint az emelkedett kiindulási LDH szinttel (8).

A BRIM-7 fázis 1b az eddigi leghosszabb követési idejű vizsgálat a célzott kombinációs klinikai tanulmányok közül, melyben a biztonságosság és tolerálhatóság mellett a vemurafenib+cobimetinib terápia hatását a korábban BRAF-gátlóval nem kezelt betegcsoporton és vemurafenibre progrediáló betegeken is összehasonlították. A medián OS a vemurafenib-naív karon elérte a 28,5 hónapot, míg a korábban vemurafenibre progrediáló karon mindössze 8,3 hónap volt. A medián PFS tekintetében is statisztikailag bizonyítható különbség igazolódott a vemurafenib-naív betegek javára (13,7 hónap vs. 2,8 hónap), továbbá a 87,3%-os objektív válaszarány (ORR) is megerősítette az előbbi betegcsoport klinikai hasznát a vemurafenibre progrediálóknak 15,2%-os válaszarányával szemben (14). A fentiek alapján a kombinációs célzott terápia elsősorban a korábban BRAF-gátlóval nem kezelt, illetve arra nem progrediáló betegeknél nyújt terápiás előnyt.

Saját eredmények

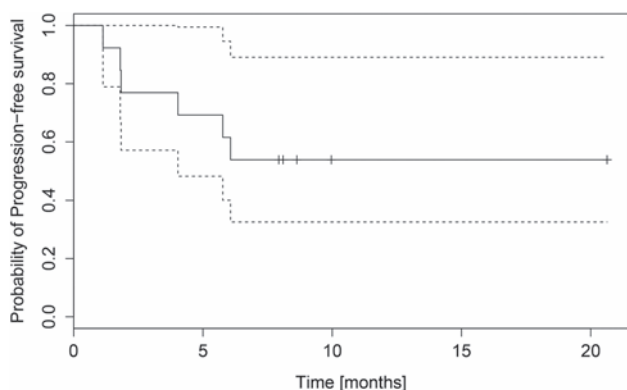
Anyag és módszer:

2015. november és 2016. március között 13 beteget kezeltünk vemurafenib+cobimetinib célzott kombinációval az Országos Onkológiai Intézet Dermato-onkológiai osztályán. A vemurafenib terápiát egyedi méltányossági kérelem alapján OEP- finanszírozásban adtuk, a hozzáadott cobimetinib gyógyszert a Roche biztosította hozzáférési program (MO29746) keretei között. A gyógyszeradagolás az alkalmazási előíratnak megfelelően napi 960 mg vemurafenib (2x480 mg)

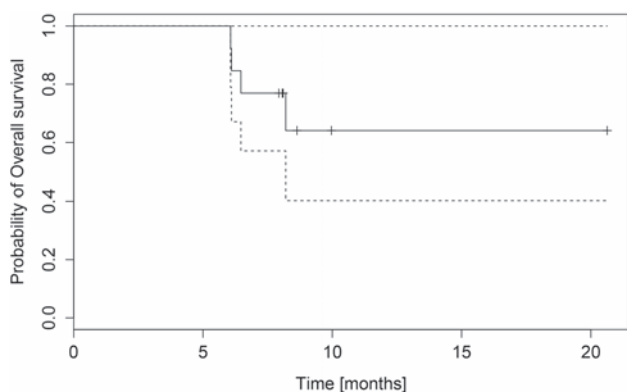
folyamatosan és napi 60 mg (1x60 mg) cobimetinib volt 21 nap gyógyszeresedés-7 nap szünettel, 28 napos adagolási ciklusokkal. A tumorválaszt a RECIST 1.1 kritériumrendszer alapján értékeltük. Képpalkotó kontroll vizsgálatokat a kiindulási CT illetve MR vizsgálatot követően 2 hónap után, majd 3 havonta végeztünk. A nemkívánatos eseményeket a CTCAE 4.03 alapján osztályoztuk.

Eredmények: A betegpopulációt az 1-es táblázat mutatja. A 6 férfi és 7 nőbeteg közül a kombinációs terápia kezdetén 62% volt ECOG 0 és 38% ECOG 1 státuszú, 15% irrezekábilis IIIc stádiumú, 85% IV-es stádiumú: 15% M1a, 15% M1b, 55% M1c. A kiindulási szérumszint LDH szint a betegek 62%-ában haladta meg a normálérték felső határát. A vizsgált populáció 38%-a korábban vemurafenibbel kezelt, de arra nem progrediáló beteg.

8.6 hónapos medián követési idő mellett 75%-os betegség kontroll rátát (DCR), 58%-os ORR-t, [0% komplett remissziót (CR)], 58% parciális regressziót (PR), 17% stabil betegséget (SD) és 25% progresszív betegséget (PD) találtunk. A medián PFS-t és OS-t nem értük el az értékelés időpontjában (1-2.ábra). 4 betegnél lépett fel összesen 5 alkalommal Gr3-4 mellékhatás (31%), melyek a következők voltak: 2 bőrküetés, 1 diarrhoea, 1 emelkedett GGT, 1 emelkedett CPK. Egy betegnél Gr3-as bőrküetés Gr4-es CPK érték mellett alakult ki. A Gr3-4 mellékhatások 2 esetben vezettek a cobimetinib terápia leállításához, 2 esetben cobimetinib dózisredukció vált szükségessé, a kombinációs terápia átmeneti felfüggesztése 5 alkalommal volt szükséges. Súlyoságtól függetlenül gyakori mellékhatásként májfunkciós eltéréseket (62%), látászavart (54%) –közülük 31%-nál igazolt serozus retinopathiát-, hasmenést (38%), hyperkeratosist (38%), bőrküetést (23%), emelkedett CPK értéket (23%) és fotoszenzitivitást (23%) észleltünk (2. táblázat).



1. ábra



2. ábra

Összefoglalás

A vizsgálatunkkal megállapított 58%-os ORR megközelíti a CoBRIM study legfrissebb, 68%-os ORR adatát. A

Medián életkor (év)	59.9 (22.8-74.6)
Nem	
Férfi	6 (46%)
Nő	7 (54%)
Breslow tumor vastagság (mm)	4.58 (1-13.1)
ECOG PS (Eastern Oncology Group Performance Status) kiindulásnál	
0	8 (62%)
1	5 (38%)
IIIc Stádium	2 (15%)
IV Stádium	11 (85%)
M1a	2 (15%)
M1b	2 (15%)
M1c	7 (54%)
Emelkedett LDH (laktát dehydrogenáz) szint kiindulásnál	8 (62%)
Megelőző vemurafenib kezelés	
Igen	5 (38%)
Nem	8 (62%)

1. táblázat

Májfunkciós eltérések	8 (62%)
Látászavar	7 (54%)
Serosus retinopathia	4 (31%)
Diarrhoea	5 (38%)
Hyperkeratosis	4 (38%)
Keratoacanthoma	1 (8%)
Rash	3 (23%)
Emelkedett CPK	3 (23%)
Fotoszenzitivitás	3 (23%)
Thrombocytopenia	2 (15%)
Leukopenia	2 (15%)
Arthralgia	2 (15%)
Hányinger, hányás	1 (8%)
Alopecia	1 (8%)
Láz	1 (8%)

2. táblázat

kisfokú eltérést a 0%-os CR eredményünk adja, ami a kis betegszámmal és a megelőző vemurafenib terápiaiban részesült betegek nagy arányával magyarázható. A rövid követési idő miatt túlélési adatokat nem tudtunk meghatározni, de a 8,6 hónapos medián követési időnél a medián PFS-t még nem értük el, vagyis az irodalmi adatok alapján a vemurafenibbel elérhető közel 7 hónapos medián PFS-t meghaladtuk és közelítünk a nagy betegszámú tanulmányok kombinációs terápiával elért 12,3 hónapos (11) illetve 13,7 hónapos (12) közölt PFS értékeihez.

A májfunkciós eltérések (GGT, GPT, GOT), emelkedett CPK szint, bőrküetés, diarrhoea, serozus retinopathia és fotoszenzitivitás a CoBRIM vizsgálatához hasonlóan gyakori

mellékhatásként volt észlelhető, azonban láz kevésbé fordult elő betegeinknél.

Konklúzió: Klinikai vizsgálatok és saját tapasztalataink is alátámasztják, hogy a BRAF pozitív melanoma kezelésében a BRAF inhibitorok eredményeit szignifikáns túlélési előnnyel növelte a MEK inhibitor is tartalmazó vemurafenib+cobimetinib célzott kombinációs kezelés, amellyel akár 28,5 hónapos medián túlélés is elérhető ebben a rossz prognózisú betegcsoportban, tolerálható mellékhatásokkal.

IRODALOM

- Merrill S. J., Subramanian M., Godar D. E.: Worldwide cutaneous malignant melanoma incidences analyzed by sex, age, and skin type over time (1955-2007): Is HPV infection of androgenic hair follicular melanocytes a risk factor for developing melanoma exclusively in people of European-ancestry? *Dermatoendocrinol.* (2016) 27,8(1)
- Chapman P. B.: Treating metastatic melanoma in 2014: what just happened and what is next? *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* (2014)16-9.
- Curtin J. A., Fridlyand J., Kageshita T. és mtsai.: Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* (2005) 353, 2135-47.
- Wan P. T., Garnett M. J., Roe S. M. és mtsai.: Mechanisms of activation of the RAF.ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell.* (2004) 116, 855-867.
- Chapman P. B., Hauschild A., Robert C. és mtsai.: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* (2011) 364, 2507-16.
- Villanueva J., Vultur A., Lee J. T. és mtsai.: Acquired resistance to BRAF inhibitors mediated by a RAF kinase switch in melanoma can be overcome by cotargeting MEK and IGF-1R/PI3K. *Cancer Cell* (2010) 18, 683-95.
- Poulidakos P. I., Persaud Y., Janakiraman M. és mtsai.: RAF inhibitor resistance is mediated by dimerization of aberrantly spliced BRAF(V600E). *Nature* (2011) 480, 387-90.
- Larkin J., Ascierto P. A., Dreno B. és mtsai.: Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma *N Engl J Med* (2014) 371, 1867-76.
- Long G. V., Stroyakovskiy D., Gogas H. és mtsai.: Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* (2015) 386, 444-51.
- Flaherty K. T., Puzanov I., Kim K. B. és mtsai.: Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med.* (2010) 363, 809–819.
- Sosman J. A., Kim K. B., Schuchter L., Gonzalez R. és mtsai.: Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med.* (2012) 366(8), 707-14.
- Ascierto P. A., McArthur G. A., Dréno B. és mtsai.: Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* (2016) 17(9), 1248-60.
- Dréno B., Ascierto P. A., McArthur G. A. és mtsai.: Adverse event incidence rates with cobimetinib combined with vemurafenib treatment: Extended follow-up of the Phase 3 coBRIM study. Poster Presentation. ASCO. 2016; Chicago, USA.
- Ribas A., Gonzalez R., Pavlick A. és mtsai.: Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAFV600-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncol* (2014) 15, 954-65.

Érkezett: 2017. 07. 28.

Közlésre elfogadva 2017. 07. 31.

Hazai hírek

2017. július 3-án a Semmelweis Napon *Dr. Szegedi Andrea* a Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Tanszék egyetemi tanára az egészségügyi ellátás érdekében végzett kimagasló szakmai munkája elismeréseként *Batthyány-Strattmann László-díjban* részesült.

Perifériás primitív neuroektodermális tumor vemurafenib kezelése során szerzett tapasztalataink melanóma malignumban szenvedő betegen

Clinical experiences with vemurafenib treatment of peripheral primitive neuroectodermal tumor in a patient suffering from malignant melanoma

CSÁNYI ILDIKÓ DR.¹, ÓCSAI HENRIETTE DR.¹, VARGA JÁNOS DR.¹, KOROM IRMA DR.¹,
VARGA ERIKA DR.¹, NÉMETH ISTVÁN DR.¹, HIDEGHÉTY KATALIN DR.²,
KEMÉNY LAJOS DR.¹, OLÁH JUDIT DR.¹, BALTÁS ESZTER DR.¹
Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Allergológiai
Klinika, Szeged¹
Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Onkoterápiás Klinika, Szeged²

ÖSSZEFOGLALÁS

A perifériás primitív neuroektodermális tumor (pPNET) kis kerek sejtekből álló, igen agresszív viselkedésű, ritka előfordulású neoplázia. Kezelésével kapcsolatosan kevés szakirodalmi adat áll rendelkezésre, melanóma malignummal való együttes előfordulásáról közlemény nem található. 55 éves betegünknel a bal axillában növekvő konglomerátum kettős tumornak bizonyult, nyirokcsomó metasztázist adó melanóma és pPNET együttes előfordulását diagnosztizáltuk. Sebészi kezelést követően a pPNET rapidan jelentkező lokális recidíváját és pulmonális propagációját észleltük. Kemoradioterápiát, majd tekintettel a betegség progressziójára és a BRAF V600E mutációra, vemurafenib kezelést indítottunk. Két hét elteltével kifejezett gyulladással társuló gyors tumor regressziót észleltünk, azonban a kezelés ötödik, illetve hatodik hónapjában a bal axillában lokális recidíva és a pulmonális metasztázisok progressziója jelentkezett. Esetünket a ritka előfordulású pPNET BRAF-gátlóval történő első kezelési tapasztalata és melanómával való együttes előfordulása miatt tartjuk érdekesnek.

Kulcsszavak:
metasztatikus melanóma – perifériás
primitív neuroektodermális tumor –
vemurafenib – célzott terápia
– BRAF mutáció

SUMMARY

Peripheral primitive neuroectodermal tumor (pPNET) is a highly malignant tumor composed of small round cells. Setting up the diagnosis is a remarkable challenge for clinicians. There are few experiences and literature data on the therapy due to the low incidence. There is no report on its association with malignant melanoma. Our 55-year-old patient was diagnosed with lymph node metastases of malignant melanoma and pPNET, both arising from the left axilla. After surgical excision of the tumors, rapid local recurrence of the pPNET and pulmonary propagation were identified. Chemoradiotherapy was administered, but due to the continuous progression vemurafenib therapy was introduced, taking into account the BRAF V600E positive mutation status of the pPNET. Two weeks later rapid tumor regression with severe inflammation was observed. In the fifth and sixth month of the BRAF inhibitor therapy local recurrence of the pPNET and pulmonary metastases occurred. We found our case of significance because of the first documented therapeutic experiences with BRAF inhibitors in pPNET in a patient diagnosed with melanoma.

Key words:
metastatic melanoma – peripheral
primitive neuroectodermal tumor –
vemurafenib – target therapy
– BRAF mutation

A melanóma malignum patogeneziséről és genetikai hátteréről az elmúlt évtizedben számos új ismeret látott napvilágot. Ennek köszönhetően a betegség kezelése forradalmi

változásokon ment keresztül, melynek napjainkban is tanúi lehetünk.

Irodalmi adatok támasztják alá, hogy a melanóma kli-

Levelező szerző: Baltás Eszter dr.
e-mail: ebaltas@gmail.com

nikai típusai különböznek genetikai háttér tekintetében, és felvetik az egyes típusok eltérő biológiai viselkedését (1–3). A genetikai háttér alapján familiáris és nem-familiáris melanómákat különböztetünk meg. A familiáris melanómák esetében leggyakrabban a ciklin-dependens kináz inhibitor 2A (CDKN2A) és a ciklin-dependens kináz 4 (CDK4) gén mutációja fordul elő, de egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak a melanokortin-1 receptor (MC1R) és a mikrofalmia-asszociált transzkripció faktor (MITF) gének szerepének is. A nem-familiáris eredetű melanómák esetében a genetikai eltérések és az ultraibolya (UV) fény jelentősége alapján további két csoport különíthető el (4–7).

Az UV fény által indukált melanómák – szuperficiálisan terjedő melanóma (SSM), noduláris melanóma (NMM), lentigo maligna melanóma (LMM) – kialakulása különböző mértékű napfény expozícióhoz köthető (8). Az SSM és a NMM akut, intermittáló napfénynek kitett bőrön, a LMM krónikus UV expozíciónak kitett régiókban fordul elő. Legjellemzőbb genetikai eltérések a RAS-RAF jelátviteli útvonalat érintő BRAF (55-60%) és az ezzel gyakran együtt járó NRAS (20-30%) mutációk. A nem UV-indukált melanómák – akrolentiginózus melanóma (ALM), nyálkahártya és uvea melanóma – a napfénytől elzárt lokalizációban fejlődnek. Az uveális formák 80%-ára jellemző a GNAQ és a GNA11 gén mutációja. Az ALM és a nyálkahártya melanómákban a gasztrointesztinális stromális tumorokra (GIST) jellemző c-KIT gén aktiváló mutációja és génamplifikációja fordul elő a leggyakrabban (15-20%), míg BRAF mutáció a tumorok mindössze 16%-ában van jelen (1-3, 6, 7, 9, 10). A genetikai ismeretek bővülése lehetővé tette melanómában a célzott daganatgátló kezeléseket megjelenését, a vemurafenib és a dabrafenib törzskönyvezését. Később jelentek meg a rezisztencia kialakulását gátló, BRAF-gátlókkal kombinációban adható MEK inhibitorok (cobimetinib, trametinib). Irodalmi adatok alapján ismert, hogy BRAF mutáció melanóma malignumon kívül egyéb malignus tumorokban is előfordul, melyek kezelésében a BRAF-gátlók ígéretes terápiás lehetőséget jelentenek (3-5,8,11-15).

Esetbemutató

55 éves férfibetegünknel a bal axillában fél éve növekvő, csecsemőfejnyi, fájdalmas konglomerátum miatt kivizsgálás indult pulmonológián (1. ábra). Az axilláris terimből elvégzett vastagtű biopszia neuroendokrin karcinóma metasztatizálásának lehetőségét vetette fel, azonban mellkas CT vizsgálat során primer tüdő tumor nem igazolódott. Ezt követően irányították ambulanciánkra a beteget primer tumor kutatása céljából.

Fizikális vizsgálat során a hát bal oldalán egy 2 cm legnagyobb átmérőjű, klinikailag melanómának imponáló léziót detektáltunk, mely a beteg elmondása szerint 6-7 éve jelent meg és az utóbbi időben kezdett vérezni (2. ábra). Sebészi konzílium angio-MR vizsgálatot kezdeményezett a rezekabitás megítélésé céljából, melyen a bal axillában megnagyobbodott nyirokcsomók, valamint a környezetétől és a főbb vaszkuláris képletektől jól elhatárolódó 73x98x100 mm-es terime került leírásra (3. ábra). Staging vizsgálatok során (hasi és koponya CT) egyéb kóros eltérés nem igazolódott, az onkoteam sebészi kezelés mellett döntött. Együlésben került sor a hátról a primer tumor eltávolítására, a bal axilláris blokkdiszekcióra és az axilláris konglomerátum eltávolítására.



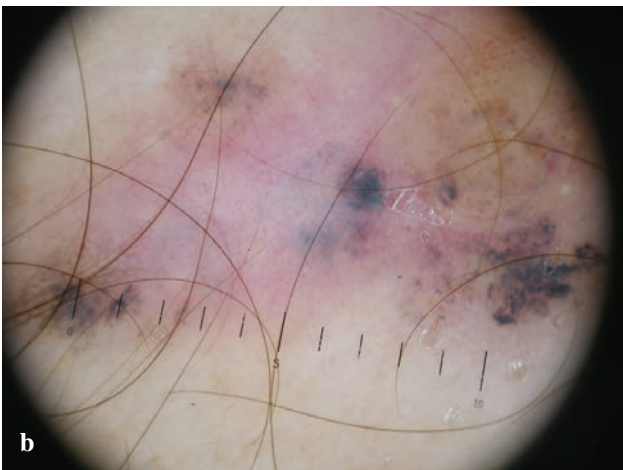
1. ábra

A bal axillában fél éve növekvő, csecsemőfejnyi, fájdalmas konglomerátum

A szövettani vizsgálat a hátról eltávolított lézió esetében regresszív jelenségeket mutató, noduláris komponenset tartalmazó, pT1b melanóma malignumot (Clark III, Breslow tumorvastagság: 0,912 mm) igazolt, mely MelanA-val mérsékelt, S100 markerrel kifejezett festődést mutatott. A bal axillából eltávolított 12 nyirokcsomó közül háromban tokot infiltráló melanóma malignum metasztatikum került leírásra (4. ábra), mely kifejezett HMB45, MelanA és S100 festődést mutatott. Az elkülönülő konglomerátum perifériás primitív neuroektodermális tumorok (pPNET) bizonyult (5. ábra), mely sem HMB45-el, sem MelanA-val, sem S100-al nem mutatott pozitívítást.

Pleomorf daganatsejtekből felépülő, kiterjedten nekrotikus, a környezete felé infiltratív növekvő daganat került leírásra rendkívül magas mitotikus rátával. Kiegészítő immunhisztokémiai vizsgálatok (homogén, erős CD56 pozitívítás, membrán és Golgi CD99 pozitívítás, nukleáris FLI pozitívítás, fokális neurofilamentum pozitívítás, kromogranin A negatívítás, szinaptofizin negatívítás, citokeratin (KL-1) negatívítás, EMA negatívítás, CD45 negatívítás (kivéve hisztiociter sejtek és nekrosis menti gyulladásosejtek)) igazolták a rutin szövettani vizsgálat során felvetett diagnózist, amelyet az elvégzett RT-PCR vizsgálat során kimutatott FLI1-EWS transzlokáció is megerősített. Mind a bal axillából eltávolított metasztatikus nyirokcsomó, mind a pPNET esetében Cobas® 4800 BRAF V6000 teszttel elvégzett analízis BRAF V600E mutáció jelenlétét igazolta.

Tekintettel a három nyirokcsomóban jelentkező, tokot infiltráló melanóma metasztatizására az onkoteam posztoperatív sugárterápia indítását javasolta. A sugárterápia során a bal axillában recidív tumor jelent meg. Az elvégzett core biopszia melanóma malignum metasztatizálásának a lehetőségét vetette fel, de további specifikáció céljából molekuláris genetikai vizsgálatot javasolt. A PET-CT vizsgálat során a bal hilusban FDG-avid nyirokcsomó, a bal axillában viabilis tumorszövet ábrázolódt. Az onkoteam a lokális recidíva és a pulmonális propagáció miatt szisztémás kezelést javasolt. A melanóma BRAF mutációs státuszára való tekintettel vemurafenib terápia egyedi méltányossági kérelmére nyújtottuk be. Kardiológiai szakvizsgálat a vemurafenib kezelésnek ellentétben nem talála. A BRAF-gátló kezelés indításáig az igen gyors progresszióra való tekintettel ciszplatinnal (heti 30 mg/m²) potenciózott radioterápiában részesítettük betegünket. Betegünk foglalkozását tekintve sokat tartózkodott a szabadban, ezért felhívtuk figyelmét a szigorú fényvédelemre.



2.a–b ábra

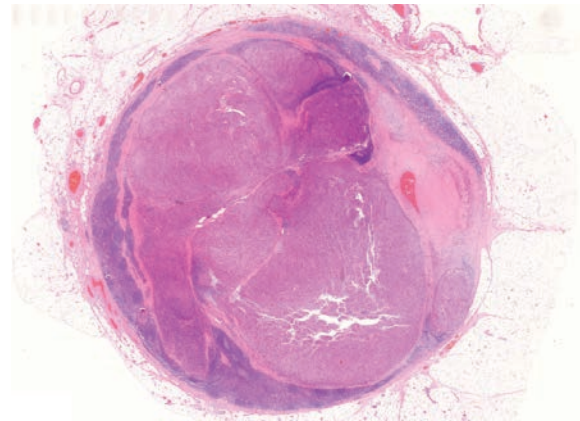
Regresszív jelenségeket mutató, noduláris komponenst tartalmazó (pT1b, Clark III., Breslow: 0,912 mm) melanoma malignum a hát bal oldalán (a: klinikai, makroszkópos kép, b: dermatoszkópos kép)



3. ábra

Angio-MR felvétel a bal axillában elhelyezkedő konglomerátumról (nyilak). T2 súlyozott felvétel

Két héttel a BRAF-gátló terápia megkezdését követően a bal axilában lévő terime látványos regresszióját észleltük, a kezdeti emelkedett laktát-dehidrogenáz (LDH) érték (646 U/l) normalizálódott (340



4. ábra

A bal axillából eltávolított, tokot infiltráló melanoma malignum metasztatikum szövettani képe (HE, 6x nagyítás)

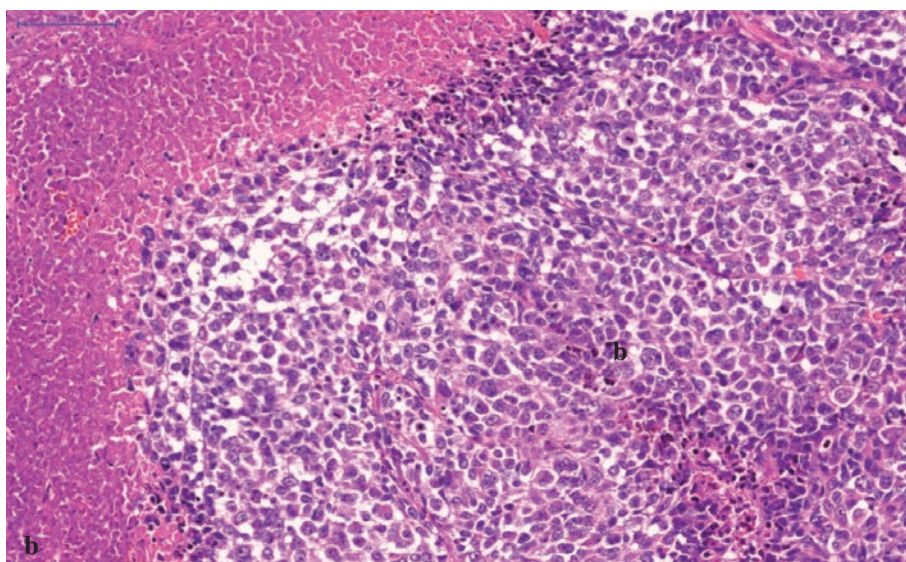
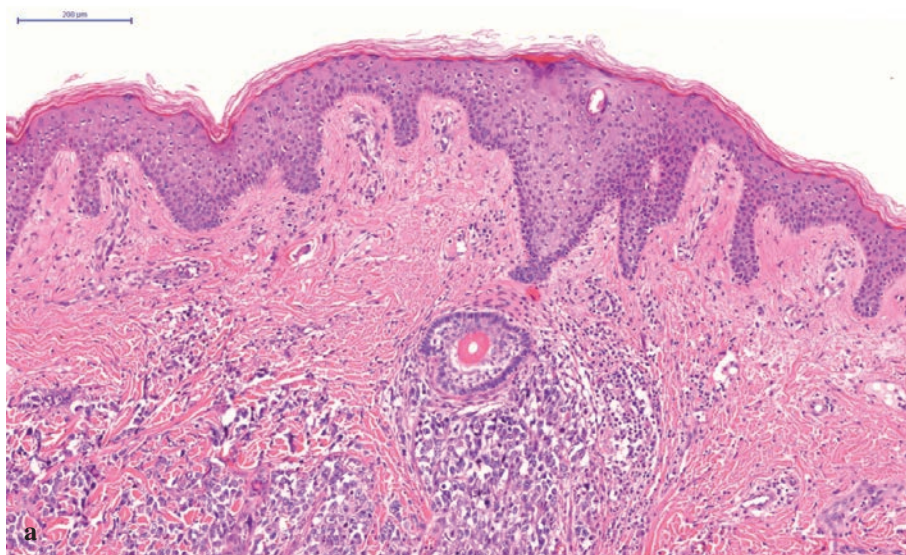
U/l). A tumor gyors szétesésének következtében kialakult nekrotikus szövet a bal axillából sipolynyláson keresztül ürült ki. Környezetében kifejezett gyulladásos folyamat alakult ki, mely miatt célzott antibiotikus kezelést indítottunk. Az időközben elkészült molekuláris genetikai vizsgálat a bal axillában nem a core biopszia során felvett melanoma, hanem a pNET recidíváját igazolta. Tekintettel mindkét tumor BRAF pozitívítására és az axilláris tumor vemurafenib terápia alkalmazása melletti regressziójára, a kezelés folytatása mellett döntöttünk. A vemurafenib kezelés második hónapja során fulladásos panaszok és száraz köhögés jelentkezett betegünkönél. Légzésfunkciós vizsgálat restriktív ventilációs zavart igazolt, vérgáz értékek normál tartományon belül voltak. Mellkas CT a tüdőben gyulladással társuló széteső tumoros folyamatot igazolt. Pulmonológus javaslatára antibiotikumot vezetünk be. A gyulladásos laborparaméterek normalizálódtak, a beteg fulladásos panaszai lassan javultak.

Öt hónappal a célzott terápia megkezdését követően a bal axillában ismételt recidívát, a laborban emelkedett LDH (589 U/l) szintet észleltünk. Szisztémás polikemoterápia adását terveztük, azonban tekintettel a vérző, fájdalmas lokális recidívára doxorubicinnel (20 mg) történő intraarteriális kemoembolizációt kíséreltünk meg. Az ezt követő három hét alatt a bal axilláris terime kifejezett fájdalom kíséretében a korábbiakhoz képest háromszorosára növekedett (6. ábra).

Palliatív célú sebészi kezelés átmenetileg enyhítette a beteg panaszait. Néhány hét elteltével a bal kézfejen ödéma, kifejezett fájdalom és fulladásos panaszok jelentkeztek, valamint a laborban emelkedett gyulladásos paramétereket detektáltunk. Képpalkotó vizsgálat mellkasi folyadékot, valamint mindkét tüdőfélre lokalizálódó multiplex pulmonális metasztázisokat igazolt. Szupportív kezelést indítottunk. Betegünket a pNET bal axillában gyorsan növekvő, enormis méretű recidívája és pulmonális disszeminációja miatt folyamatosan romló általános állapot következtében veszítettük el.

Megbeszélés

Az utóbbi évek kutatásainak köszönhetően egyre több megerősítést kap a mitogén-aktivált protein kináz (MAPK) szignál transzdukciós útvonal részét alkotó RAS-RAF-MEK-ERK kaszkád szerepe a humán daganatok patogenezisében. Az útvonal aktiválódása sejtproliferációt és malignus transzformációt eredményez, amelynek eredményeként két úton alakulhatnak ki betegségek. Egyrészt a mutáció lehet öröklött, így már születéskor kialakul az ún. kardiofaciokután szindróma, amelyet szívfejlődési rendellenességek, mentális retardáció, muszkulokután el-



5.a–b ábra

A perifériás primitív neuroektodermális tumor szövettani képe.

a: tumorsejtfészek a konglomerátum feletti dermisben.

A bőrben lévő tumor éles határ nélkül infiltrál.

b: nekrozisokkal tarkított neuroendokrin karakterű tumor, kis kerek sejtek jelenlétével a konglomerátumban. Az anaplázias sejtek szolid szerkezetűek; a trofikus nekrozis a daganat gyors progressziójára utal (a: HE, 10x eredeti nagyítás, b: HE, 112x eredeti nagyítás)

térések és jellegzetes faciális defektusok jellemeznék. Másrészt a gén mutációja a későbbi élet során bármikor megjelenhet és onkogénként tumor kialakulását indukálhatja. A melanómák kb. 70%-a hordozza a BRAF gén aktiváló mutációját.

A metasztatikus melanóma kezelésében alkalmazott gyógyszerek egyike a vemurafenib, mely a tumor proliferációját a sejtciklus progressziójának megakadályozásával, valamint a BRAF onkogén MAPK jelátviteli útvonalon keresztül gátolja. Számos vizsgálat igazolta, hogy a vemurafenib kedvezően befolyásolja mind a teljes, mind a progressziómentes túlélést BRAF mutációt hordozó me-

tasztatikus melanómás betegekben dacarbazin kemoterápiával összehasonlítva (16–20).

Új gyógyszerek bevezetését követően az irodalmi adatok mellett nagyon fontosak a klinikus számára a gyakorlati tapasztalatok. Metasztatikus melanómában BRAF-gátlók indítását követően ismert, hogy akár néhány hét alatt a tumorok gyors regressziója észlelhető. Ezen tapasztalatot betegünknel is megerősítettük, az axillában recidiváló pPNET két héttel a kezelés indítását követően nekrotizált. Az elhalt szövet sipolyinyíláson ürült ki a környező szövetek gyulladásával kísérve. Metasztatikus melanóma kezelésében a monoterápiában adott BRAF-gátlók esetén jól ismert a rezisztencia jelensége. Primer rezisztencia a vemurafenibvel kezelt betegek kb. 10–15%-ában észlelhető. Ezen esetek a BRAF mutáció jelenlétének ellenére sem a tumor regressziójával, sem stabil betegség kialakításával nem reagálnak a kezelésre (19, 21, 22). Számos vizsgálat történt a szekunder rezisztencia lehetséges okainak felderítésére. Az egyik legnagyobb esetszámot tartalmazó közlemény alapján a szerzett rezisztencia egyik oka a betegek egy részében az NRAS és MEK1 másodlagosan kialakuló mutációi, amelyek megjelenéséért elsősorban a MAPK jelátviteli útvonal reaktiválódása tehető felelőssé (21). Betegünknel a pPNET esetében öt hónap elteltével jelentkezett recidíva. A rezisztencia megakadályozására a BRAF-gátlókat MEK inhibitorokkal kombinációban adjuk. Be-

tegünk kezelésekor hazánkban a MEK inhibitorok még nem voltak elérhetőek (13–15, 21, 23).

BRAF mutációt melanóma malignum mellett egyéb betegségekben (Erdheim-Chester betegség, Langerhans-sejtes hisztiocitózis, vastagbélrák, non-Hodgkin limfóma, anaplasztikus és papillaris pajzsmirigy karcinóma, kissejtes tüdőrák, tüdő adenokarcinóma, low-grade szerozus petefészek daganat, glioblasztóma, pilocitás asztrocitóma) is leírtak (11, 24–27). Jelenleg számos klinikai vizsgálat van folyamatban a fent említett új indikációkban vemurafenib terápia hatásosságával kapcsolatban (ClinicalTrials.gov). Irodalmi adat vemurafenib alkalmazásáról malignus peri-



6. ábra

A pPNET gyorsan progrediáló, szövettanilag igazolt lokális recidívája a bal axillában

fériás primitív neuroektodermális tumorban jelenleg nem áll rendelkezésre.

A primitív neuroektodermális tumoroknak (PNET) perifériás és centrális formái ismertek, melyek eltérő immunhisztokémiai profillal és genetikai háttérrel jellemezhetőek és különböznek lokális megnyilvánulás és metasztatizáló képesség tekintetében is (28). A perifériás típus (pPNET) a lágyrészekből, míg a centrális típus a központi idegrendszer szöveteiből indul ki. Egyes klasszifikációk harmadik típusként említik a neuroblasztómát, amely az autonóm idegrendszerből ered. A perifériás formák közé tartozik a Ewing szarkóma, a malignus perifériás primitív neuroektodermális tumor (pPNET), az Askin tumor, valamint egyéb ritka, lágyrészekből kiinduló neuroektodermális eredetű daganatok. A pPNET kis kerek sejtekből álló, igen agresszív viselkedésű, rosszindulatú daganatos betegség, mely a neuroektodermális daganatok 4-17%-áért felelős. A diagnózis szempontjából a rutin szövettani és immunhisztokémiai vizsgálatok mellett kiemelt jelentősége van a molekuláris genetikai (EWS, FLI-1, ERG transzlokáció) vizsgálatoknak, mellyel egyéb kis kereksejtes tumoroktól különíthetjük el. Kezelési lehetőségek közül sebészi, kemo- (vinkrisztin, doxorubicin, ciklofoszfamid, ciszplatin, karboplatin, ifoszfamid, etopozid lomusztin), és radioterápia alkalmazható. A kórkép ritka előfordulása miatt randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok eredményei nem állnak rendelkezésre. A pPNET az esetek 25-50%-ában recidivál lokálisan, távoli metasztázist ritkán ad. Prognózisa igen kedvezőtlen, az 5-éves túlélés 0 és 25% között mozog (29–31).

Következtetés

A pPNET egy ritka, agresszív viselkedésű tumor. A diagnózis felállítása és a betegség kezelése kihívás elé állítja a klinikust. Ritka előfordulása miatt kevés tapasztalat és iro-

dalmi adat áll rendelkezésre. Melanómával való együttes előfordulásáról irodalmi adat egyáltalán nem olvasható. Betegünknel recidiváló és pulmonális metasztázist adó pPNET vemurafenib kezelését végeztük. Két hét kezelést követően gyors regressziót észleltünk. Lokális recidíva és multiplex pulmonális metasztázisok a kezelés ötödik, illetve hatodik hónapjában jelentkeztek. A kezelés során az irodalomból ismert fényérzékenyítő hatáson kívül egyéb mellékhatást nem észleltünk. Esetünket a ritka előfordulású pPNET BRAF-gátlóval történő első kezelési tapasztalata és melanómával való együttes előfordulása miatt tartjuk érdekesnek.

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani Prof. Dr. Széll Mártának (Szegedi Tudományegyetem, Orvosi Genetikai Intézet, Szeged), Prof. Dr. Krenács Lászlónak (Daganatpatológiai és Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Szeged), Polyánka Hildának (Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged), Dr. Sükösd Farkas Főorvos Úrnak (Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Szeged) a molekuláris biológiai vizsgálatokért és Dr. Furák József Tanár Úrnak (Szegedi Tudományegyetem, Sebészeti Klinika, Szeged) a beteg kezelésében nyújtott segítségért.

IRODALOM

- Hodi F. S., O'Day S. J., McDermott D. F. és mtsai.: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* (2010)363(8), 711-723.
- Phan A., Touzet S., Dalle S. és mtsai.: Acral lentiginous melanoma: histopathological prognostic features of 121 cases. *Br J Dermatol* (2007)157(2), 311-318.
- Hodi F. S., Corless C. L., Giobbie-Hurder A. és mtsai.: Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol* (2013)31(26), 3182-3190.
- Tímár J., Barbai T., Györfly B. és Rásó E.: (2013): Understanding melanoma progression by gene expression signatures. In: *Cancer Genomics. Molecular Classification, Prognosis and Response Prediction.*, edited by U.Pfeffer, pp. 47-79. Springer, Dordrecht.
- Vidwans S. J., Flaherty K. T., Fisher D. E. és mtsai.: A melanoma molecular disease model. *PLoS ONE* (2011)6(3), e18257
- Clark W. H., Jr., From L., Bernardino E. A. és mtsai.: The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* (1969)29(3), 705-727.
- Cho E., Rosner B. A., Feskanich D. és mtsai.: Risk factors and individual probabilities of melanoma for whites. *J Clin Oncol* (2005)23(12), 2669-2675.
- Curtin J. A., Fridlyand J., Kageshita T. és mtsai.: Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* (2005)353(20), 2135-2147.
- Hearing V. J. és Leong S. P. L.: (2006): *From melanocytes to melanoma*. Humana Press, Totowa, New Jersey.
- Rex J., Paradelo C., Mangas C. és mtsai.: Management of primary cutaneous melanoma of the hands and feet: a clinicoprognostic study. *Dermatol Surg* (2009)35(10), 1505-1513.
- Davies H., Bignell G. R., Cox C. és mtsai.: Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* (2002)417(6892), 949-954.
- Furney S. J., Turajlic S., Fenwick K. és mtsai.: Genomic characterisation of acral melanoma cell lines. *Pigment Cell Melanoma Res* (2012)25(4), 488-492.
- Long G. V., Stroyakovskiy D., Gogas H. és mtsai.: Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* (2014)371(20), 1877-1888.

14. Oláh J., Gyulai R.: Hogyan válasszunk megfelelő szert? Új kérdések az áttétes melanoma kezelésében. *Magyar Onkológia* (2016)60,17-21.
15. Welsh S. J., Corrie P. G.: Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Ther Adv Med Oncol* (2015)7(2), 122-136.
16. Balch C. M., Gershenwald J. E., Soong S. J. és mtsai.: Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* (2009)27(36), 6199-6206.
17. Chapman P. B., Einhorn L. H., Meyers M. L. és mtsai.: Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* (1999)17(9), 2745-2751.
18. Chapman P. B., Hauschild A., Robert C. és mtsai.: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* (2011)364(26), 2507-2516.
19. Sosman J. A., Kim K. B., Schuchter L. és mtsai.: Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* (2012)366(8), 707-714.
20. Luke J. J., Hodi F. S. Vemurafenib and BRAF inhibition: a new class of treatment for metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* (2012)18(1), 9-14.
21. Menzies A. M., Long G. V. Systemic treatment for BRAF-mutant melanoma: where do we go next? *Lancet Oncol* (2014)15(9), 371-381.
22. Flaherty K. T., Puzanov I., Kim K. B. és mtsai.: Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* (2010)363(9), 809-819.
23. Trunzer K., Pavlick A. C., Schuchter L. és mtsai.: Pharmacodynamic effects and mechanisms of resistance to vemurafenib in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* (2013)31(14), 1767-1774.
24. Dhomen N., Marais R.: New insight into BRAF mutations in cancer. *Curr Opin Genet Dev* (2007)17(1), 31-39.
25. Roberts A., Allanson J., Jadico S. K. és mtsai.: The cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet* (2006)43(11), 833-842.
26. Aoki Y., Niihori T., Narumi Y. és mtsai.: The RAS/MAPK syndromes: novel roles of the RAS pathway in human genetic disorders. *Hum Mutat* (2008)29(8), 992-1006.
27. Varga E., Korom I., Polyanka H. és mtsai.: BRAFV600E mutation in cutaneous lesions of patients with adult Langerhans cell histiocytosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, (2015)29(6), 1205-11.
28. Kampman W. A., Kros J. M., De Jong T. H. és mtsai.: Primitive neuroectodermal tumours (PNETs) located in the spinal canal; the relevance of classification as central or peripheral PNET: case report of a primary spinal PNET occurrence with a critical literature review. *J Neurooncol* (2006)77(1), 65-72.
29. Armbruster C., Huber M., Prosch H. és mtsai.: Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor in adults: different features of a rare neoplasm. *Onkologie* (2008)31(4), 179-184.
30. Carvajal R., Meyers P.: Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal family of tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* (2005)19(3), 501-vii
31. Scurr M., Judson I.: How to treat the Ewing's family of sarcomas in adult patients. *Oncologist* (2006)11(1), 65-72.

Érkezett: 2017. 07. 26.

Közlésre elfogadva: 2017. 07. 28.

Hazai hírek

Az MDT Cutan Lymphoma Munkacsoportja Tudományos Ülést tartott 2017 június 9-én, a Budapesti Bőrklubban.

A Tudományos Ülés programja:

1. Wikonkal Norbert, Gyöngyösi Nóra, Marschalkó Márta, Szakonyi József, Csomor Judit, Szepesi Ágota. (Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, I. Patológiai és Rákkutató Intézet) Folliculotrop mycosis fungoides kezelésével nyert tapasztalatok.
2. Marschalkó Márta. (Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika): Mycosis fungoides és Sézary syndroma kezelése 2017.
3. Szakonyi József. (Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika) Targretin kezelés: mire figyeljünk?
4. Tremmel Anna: Extracorporalis photopheresis a Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinikáján. (Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinika)
5. Török László, Kocsis Lajos, Bagdi Enikő, Krenács László. (Megyei Kórház Kecskemét és Molekuláris Patológiai Laboratórium Szeged) Érdekesebb cutan lymphomás és pseudolymphomás esetek
6. Szepesi Ágota, Csomor Judit, Kovács Gábor, Müller Judit. (Semmelweis Egyetem I. Patológiai és Rákkutató Intézet, II. Gyermekklinika) Blasztos plasmacytoid dendritikus sejt neoplasia (BPDCN) gyermekkori esete
7. Tárkányi Ilona, Mucsi Orsolya, Körösmezey Gábor, Hanna Eid, Nagy Zsolt, Demeter Judit. (Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinika) ALK-1 pozitív anaplasiás nagysejt lymphoma primer cutan/subcutan megjelenése
8. Szöllősi Szilvia, Szakonyi József, Marschalkó Márta, Csomor Judit, Szepesi Ágota. (Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, I. Patológiai és Rákkutató Intézet) Időskorban jelentkező multiplex bőrtünetek - rapid lefolyású mycosis fungoides esete
9. Tamási Béla, Szepesi Ágota (Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, I. Patológiai és Rákkutató Intézet) Primer cutan follicularis centrum lymphoma
10. Molnár Timea, Holló Péter, Marschalkó Márta, Szepesi Ágota, Csomor Judit. (Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, I. Patológiai és Rákkutató Intézet) Papulosus mycosis fungoides. Differenciál diagnosztikai szempontok, terápiás problémák

A Tudományos Ülést az Ewopharma támogatta.

*Dr. Marschalkó Márta
egyetemi tanár*

Gyógyítható lesz-e a melanoma? Perspektívák a melanoma kezelésében

Will melanoma be curable? Perspectives in melanoma therapy

LENGYEL ZSUZSANNA DR.^{1*} BALTÁS ESZTER DR.^{2*}, GYULAI ROLLAND DR.¹
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai
Klinika, Pécs¹
Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Allergológiai
Klinika, Szeged²

* Az első szerzők a kézirat megírásában egyenlő mértékben vettek részt.

ÖSSZEFOGLALÁS

A melanoma genetikájának és az immunszabályozás mechanizmusainak jobb megismerése számos új készítmény jóváhagyásához vezetett a metasztatikus melanoma kezelésében. Bár ezek a terápiaik áttörést hoztak az áttétes melanoma kezelésében, hosszú távú túlélés vagy teljes gyógyulás csak a betegek egy részében érhető el. A túlélési paraméterek további javítása és az egyénre szabott kezelések reményében jelenleg is több száz klinikai vizsgálat érhető el melanomában. A jelen közlemény röviden összefoglalja a jövőbeli lehetséges új terápiás készítményeket, eljárásokat és a már törzskönyvezett gyógyszerek hatékonyságát növelő lehetőségeket.

Kulcsszavak:
melanoma – adjuváns kezelés – célzott
kezelés – immunonkológiai terápia

SUMMARY

Advancements in melanoma genetics and immunoregulatory mechanisms have led to the approval of several new drugs in the treatment of metastatic melanoma. Although these therapies represent a breakthrough in the treatment of metastatic melanoma, long term survival or complete healing can be achieved only in a segment of patients. Several hundred clinical trials are currently ongoing in melanoma to achieve further survival benefit and individualized treatment. In this article we review the upcoming therapies in melanoma, as well as agents and procedures that may increase the efficacy of the approved medications.

Key words:
melanoma – adjuvant treatment – target
therapy – immuno-oncological therapy

A melanoma malignum gyógyszeres kezelése az elmúlt években jelentős átalakuláson ment keresztül. A melanoma terápiaiban „gold standardként” alkalmazott dacarbazin után közel negyven évvel, 2011-ben törzskönyvezték az első olyan gyógyszert, mely bizonyítottan pozitívan befolyásolja az előrehaladott (irrezekábilis vagy metasztatikus) melanomában szenvedő betegek teljes túlélését (1). Az azóta eltelt időben még hét új gyógyszer került törzskönyvezésre (vemurafenib, dabrafenib, nivolumab, pembrolizumab, trametinib, cobimetinib, talimogene laherparepvec) Európában. Mind a célzott-, mind az immunonkológiai készítmények jelentősen megnövelték a metasztatikus melanomában szenvedők progressziómentes- (PFS) és teljes túlélését (OS), a terápiára adott teljes válasz (ORR) igen kimagasló (2). A jó eredmények ellenére a cután melanomák egy része illetve bizonyos melanoma altípusok (pl. uveális, mucosális) az új terápiákra csak kisebb mértékben vagy egyáltalán

nem reagálnak, illetve egy idő után rezisztencia alakul ki. A kezelésre jól reagáló betegek kiválasztására napjainkban biomarkerek nem állnak rendelkezésünkre, ezek meghatározására számos kutatás zajlik (3). A közleményben összefoglaljuk a magas rizikójú tumorok jövőbeni esetleges adjuváns terápiaját, valamint az előrehaladott melanoma esetében ismeretjük a már törzskönyvezett terápiaik kombinációs lehetőségeit és az új terápiás modalitásokat, gyógyszereket.

Az adjuváns terápia jövője melanoma malignumban

A magas rizikójú melanoma malignumban szenvedő betegeknél adjuváns kezelés tekintetében sokáig csak az interferon (IFN) kezelés volt az egyetlen lehetőség. A klinikai

Levelező szerző: Dr. Lengyel Zsuzsanna
e-mail: lengyel.zsuzsanna@pte.hu

vizsgálatok metaanalízise igazolta a kezelés pozitív hatását a recidíva mentes túlélésre (RFS), ugyanakkor az OS-t az interferon kezelés csak kisebb mértékben befolyásolta (4). Magától értetődő volt a metasztatikus melanómában jó eredményeket mutató új szerek kipróbálása adjuváns indikációban. 2015. októberében az USA-ban a Food and Drug Administration (FDA) az ipilimumabot adjuváns indikációban törzskönyvezte. A regisztrációhoz vezető EORTC 18071 fázis III-as vizsgálat a RFS és OS szignifikáns növekedését találta az ipilimumab karon a placebóval szemben (5 éves RFS 40,8% vs. 30,3% és 5 éves OS 65,4% vs. 54,4%) (5). Meg kell azonban említeni, hogy számos súlyos, grade 3-5-ös mellékhatás jelentkezett a szokásosnál magasabb dózísú (10 mg/tskg) ipilimumab karon (41,6% vs 2,7%), mely a betegek életminőségét jelentősen befolyásolta. Többek között ez vezetett az ECOG 1609-es klinikai vizsgálat elindításához, melyben a betegek az egyik karon az ipilimumabot magasabb dózísban (10 mg/tskg), a másik karon 3 mg/tskg dózísban kapják, a harmadik karon magas dózísú interferon adásában részesülnek. A vizsgálat eredménye 2019 végére várható és alkalmas lesz az ipilimumab és a magas dózísú interferon kezelés hatékonyságának direkt összehasonlítására. Természetesen a programozott sejthalál receptor-1 (PD-1) gátlókkal is számos klinikai vizsgálat zajlik adjuváns indikációban (6,7), azonban eredményeikre az RFS és OS tekintetében még néhány évet kell várni. A metasztatikus melanómában elért eredményekből tudjuk, hogy a PD-1 gátlók mellékhatás profilja az ipilimumabhoz képest kedvezőbb, valamint IV. stádiumú betegeknél az ipilimumabnál hatékonyabbak, ezért a klinikai vizsgálatok adatait nagy várakozás előzi meg. A célzott kezelés tekintetében a BRAF-gátló monoterápia és a BRAF + MEK inhibitor kombináció alkalmazásával is folynak vizsgálatok sebészeti ellátást követő III-as stádiumú betegeknél (pl. COMBI-AD, BRIM8) adjuváns indikációban.

Új stratégiák törzskönyvezett készítményekkel előrehaladott melanómában

Immunonkológiai és célzott terápiás szerek új kombinációi

Egyre több bizonyíték van azzal kapcsolatban, hogy a célzott daganat-gátlók alkalmazása az immunrendszer aktiválódását eredményezheti (8). A kezelés hatására fokozódik a cytotoxicus T-sejtek intratumorális denzitása, valamint a kezelés által előidézett nekrozis és apoptózis részt vesz a tumor ellenes immunválasz kiváltásában (9, 10). A célzott (BRAF+MEK inhibitor) és az immunterápia kiegészítheti egymás hatását, melynek köszönhetően növekedhet a válaszadók aránya a monoterápiában alkalmazott immunterápiához képest, illetve tartósabb választ eredményezhet a célzott terápiához képest (8).

Előrehaladott melanómában az immun- és célzott terápiát kombinációban fázis I-es vizsgálatokban tesztelték. A vemurafenib és ipilimumab kombinációt súlyos hepatotoxicitás miatt kényszerültek leállítani (11). A dabrafenib és ipilimumab (3mg/kg) kombinációt a betegek jól tolerálták, he-

patotoxicitás nem jelentkezett. A vemurafenib és a még nem törzskönyvezett atezolizumab (programozott sejthalál ligand-1 gátló) kombinációját három különböző kohorszban adták (12, 13). A két gyógyszer együttes (konkurens) adását tolerálták legrosszabbul a betegek és ezzel észlelték a legalacsonyabb ORR (33%) értéket. Azokon a karokon ahol a vemurafenib kezelést követően kapták a betegek az atezolizumabot (szekvenális adagolás), az ORR magasabb volt (75 ill. 100%) és tolerálhatóság szempontjából is kedvezőbb eredményt kaptak.

A BRAF-gátló és immunterápia adását MEK-gátlóval kiegészítő kezelések az úgynevezett hármas kombinációk. Klinikai vizsgálatban a dabrafenib + ipilimumab kezelést a betegek jól tolerálták, azonban a trametinib hozzáadásakor súlyos gastrointestinális mellékhatásokat észleltek. Hét betegből kettőnél grade 3 colitis és bélperforáció jelentkezett, mely miatt a vizsgálatot leállították (14). Hármas kombinációban a dabrafenib + trametinib adását a még nem törzskönyvezett PD-L1 gátló durvalumab adásával egészítették ki 26 BRAF pozitív előrehaladott melanomás betegnél (MEDI4736) (15). Az ORR 69% volt. A kezelésre reagálók (teljes/részleges remisszió + stabil betegség) aránya 100% volt. A kezelés jól tolerálhatónak bizonyult. A KEYNOTE022-es fázis I-es vizsgálatban a dabrafenib és trametinib kezelés mellett a betegek PD1-gátló pembrolizumabot kapnak (16). 15 beteg kezelését végezték eddig, az ORR 60% volt. Tíz betegnél (67%) jelentkezett grade 3-4 súlyosságú nemkívánatos esemény. Az eredmények alapján további fázis II-es vizsgálatot terveznek. Ugyancsak a hármas kombinációt vizsgálják egy jelenleg folyó klinikai vizsgálatban. A betegek az első 28 nap során cobimetinib + vemurafenib kezelést kapnak, melyet a hármas kombináció követ (vemurafenib, cobimetinib, atezolizumab). 29 beteg előzetes adatai alapján a hármas kombináció mellékhatás profilja menedzselhető, a válaszadók aránya 83% (95% CI 64.2–94.2) (8). Jelenleg folyó fázis II-es vizsgálatban (ClinicalTrials.gov: NCT02910700) vizsgálják hogy a nivolumab + trametinib (dabrafenibbel vagy anélkül) alkalmazása a metasztatikus melanoma (BRAF mutációt hordozó, NRAS mutációt hordozó BRAF vad típus) kezelésére.

Új szekvenálási stratégiák immun- és célzott onkológiai gyógyszerekkel

A BRAF + MEK inhibitor kombinációs terápia változatlanul megoldásra váró kérdése a rezisztencia kialakulása, melynek elkerülésére különböző terápiás stratégiákkal próbálkoznak (17). A folyamatban lévő COMBAT vizsgálatban (fázis II) a betegek egyik csoportja dabrafenib + trametinib kombinációt kap, míg a másik csoportja 8 hét dabrafenibbel vagy trametinibbel végzett monoterápiát követően kapja a kombinációt (18). A SWOG S1320-as vizsgálatban a betegek 8 héten keresztül dabrafenib + trametinib kezelést kapnak, majd progresszió esetén egyik csoportjuk folyamatosan, másik csoportjuk intermittálóan (5 hét gyógyszereszedés, 3 hét szünet) kapja a kombinációt (19). Mindkét vizsgálatban a betegség progresszióját biopsziák segítségével tanulmányozzák.

Érdekes kérdés, hogy előrehaladott melanoma esetén az immun- vagy a célzott terápiát válasszuk-e első vo-

nalban. Egy fázis III-as vizsgálatban (NCT02224781) előrehaladott BRAFV600E/K mutációt hordozó melanómában a betegek egyik csoportja először Dabrafenib + Trametinib kezelést kap, majd progressziókor Ipilimumab + Nivolumab kombinációt. A másik csoport először kapja az immunterápiás kombinációt, majd progressziókor a BRAF + MEK gátlót. Egy másik vizsgálat (SECOMBIT, NCT02631447, fázis II) szintén immunterápia (Ipilimumab + Nivolumab) és egyelőre még nem törzskönyvezett célzott terápiák (encorafenib + binimetinib) szekvenálását hasonlítja össze.

Különböző támadáspontú immunonkológiai készítmények kombinációja

A CTLA-4 gátló ipilimumab a tumor ellenes immunválasz korai szakaszában a nyirokszövetben, míg a PD-1 gátlók a későbbi effektor fázisban a tumor mikro környezetében fejtik ki hatásukat. Kombinációban alkalmazva szinergista hatásúak, ezáltal további terápiás előnyhöz juttathatják a betegeket (20, 21). Mind a pembrolizumabbal, mind a nivolumabbal történtek vizsgálatok ipilimumabbal történő kombinációban.

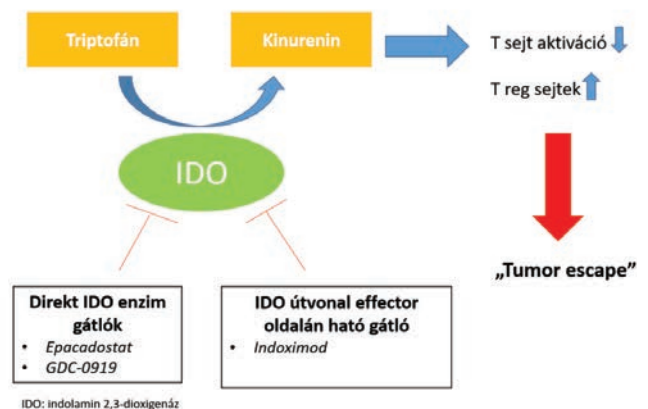
Fázis I-es vizsgálatban az ipilimumab + nivolumab kombináció előnyös hatásának bizonyult, kezelhető toxicitási profillal (22). A fázis II-es vizsgálatban az ipilimumab + nivolumab kombinációt ipilimumab monoterápiához hasonlították korábban kezelésben nem részesült előrehaladott melanómás betegeknél (23). A kombinációs kezelés hatékonyabb volt az ipilimumab monoterápiánál mind a BRAF vad típusú (kombináció ORR: 61%, monoterápia: 11%), mind a BRAF mutációt hordozó betegeknél (kombináció ORR: 52%, monoterápia: 22%). A fázis III-as vizsgálatban (CHECKMATE067) az ipilimumab + nivolumab kombináció szignifikánsan hosszabb PFS-t eredményezett, mint az ipilimumab vagy a nivolumab monoterápia (medián 11,5 hó vs. 2,9 hó vs. 6,9 hó, p) (24). Az ORR szignifikánsan magasabb volt a kombináció (57,6%) vagy a nivolumab monoterápia (43,7%) esetén, az ipilimumab monoterápiához (19%) képest. A kombináció mellékhatás profilja azonban kedvezőtlenebbnek bizonyult a monoterápiákhoz képest. Szignifikánsan több gyógyszerhez köthető grade 3-4-es fokozatú mellékhatás jelentkezett a kombinációnál mint a monoterápiáknál (kombináció: 55%, nivolumab: 16,3%, ipilimumab: 27,3%) (24). Ipilimumab és nivolumab szekvenciális adagolásával történt fázis II-es vizsgálatban (CHECKMATE064) a betegek egyik csoportja 12 hétig ipilimumabot, majd 12 hétig nivolumabot kapott. A betegek másik csoportja megcserélve kapta a kezelést. Az első 24 hét után minden beteg nivolumabot kapott. Toxicitásban hasonló volt a két adagolási séma, míg a terápiás előny némileg nagyobb volt azoknál, akik először nivolumab kezelést kaptak. Jelenleg folyó klinikai vizsgálatban (CHECKMATE511, NCT02714218) a kombináció eltérő dózisait hasonlítják össze, (nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg vs. ipilimumab 1 mg/kg + nivolumab 3 mg/kg). További vizsgálatok folynak a kombinációval aktív agyi áttétek esetén illetve uvea melanómában is.

Lokoregionális kezelések és immunonkológiai gyógyszerek kombinációja

A melanoma vonatkozásában egyre több evidencia van arra, hogy a lokoregionális kezelési módszerek és a szisztémás immunterápia kombinációja szinergista tumorelles hatással bír (20).

A talimogén laherparepvec (T-VEC) genetikailag módosított HSV1-es típusú onkolitikus vírus, amelyet intralézionálisan a melanoma cután, subcután vagy nodális áttéteibe injektálnak. A vírus a tumorsejtekben replikálódik, miközben GM-CSF termelődik. Miután a tumorsejtek elpusztulnak és megrepednek, a tumor-specifikus antigének és a GM-CSF felszabadulása további szisztémás tumorelles választ vált ki (25). Az immunonkológiai gyógyszerek T-VEC-el történő kombinációjának szinergista hatásáról irodalmi adatok állnak rendelkezésre (26). Egy jelenleg is folyamatban lévő fázis I/II-es vizsgálatban 18 beteget kezeltek T-VEC + ipilimumab kombinációval. A válaszadók aránya 56% volt, harmaduk komplett remissziót ért el. A PFS 10,6 hónap volt, a 12- és 18-hónapos OS 72,2% és 67% volt (27). Pembrolizumab + T-VEC kombinációval végzett vizsgálatban (MASTERKEY265) a válaszadók aránya 48% volt, 14%-uk került komplett remisszióba. Mindkét vizsgálatban a betegek egyharmadánál jelentkeztek a kezeléssel összefüggésbe hozható grade 3-4-es nem kívánt hatások(28).

Az elektrokemoterápia (ECT) során nagy energiájú elektromos impulzusok és csekély mennyiségű citosztatikum együttes alkalmazásával érhető el a daganatellenes hatás (29). Preklinikai vizsgálatokban igazolták, hogy az ECT során a tumorsejtekre kifejtett direkt citosztatikus hatás mellett a felszabaduló tumorantigének tumorelles immunválaszt indukálnak (30). Melanoma cután illetve subcután áttéteinek palliatív kezelésében az ECT alkalmazásáról evidencia alapú bizonyítékok szólnak (31). Az ECT ipilimumabbal történő kombinációját multicentrikus retrospektív vizsgálatban elemezték. 28 beteg ipilimumab kezelést, 5 beteg PD1-gátló kezelést (nivolumab: 3 beteg, pembrolizumab: 2 beteg) kapott az ECT mellett (32). Az utánkövetési idő median értéke 9 hónap volt. A lokális ORR 66,7% volt, a szisztémás ORR az ipilimumabbal kezeltéknél 19,2%, az 5 PD1-gátlóval kezelt betegnél 40% volt. Szisztémás mellékhatás az ipilimumab karon kezelték 25%-ában jelentkezett. A lokális ORR



1. ábra

IDO útvonalat gátló készítmények

a vizsgálatban alacsonyabb volt, mint amit ECT monoterápiával korábban olvashattunk az irodalomban. Azonban a szisztémás ORR alapján az ECT + ipilimumab kombinációt további prospektív vizsgálat elvégzésére alkalmasnak találták. Az ECT-vel ígéretes új próbálkozás, hogy a beavatkozás során bleomycin helyett calciumot alkalmaznak.

A daganatok sugárterápiája során ismert jelenség az úgynevezett abscopális hatás, mely azt jelenti, hogy a primer tumor besugárzását követően távoli, sugárterápiában nem részesülő áttétek is képesek regrediálni (26). Ez a klinikai válasz ritka, immunmediált folyamat áll a háttérben és azt sugallja, hogy a sugárterápia immunterápiával történő együttes alkalmazása során hatásuk összeadódhat. 2017-ben megjelent szisztematikus vizsgálatban arra a megállapításra jutottak, hogy a sugárterápia előtt egyetlen alkalommal elvégzett ECT szignifikánsan növelheti a tumorválaszt (33).

Nem törzskönyvezett gyógyszerek és új eljárások előrehaladott melanómában

Új immunkológiai szerek

A metasztatikus melanoma kezelésében számos új gyógyszer kipróbálása zajlik klinikai vizsgálatok keretében, melyek az alap kutatásban elért eredményeket hasznosítják. Immunkológia kezeléseiben ez több száz vizsgálatot jelent (3). A törzskönyvezett PD-1-gátlók a programozott sejt-halál receptor-1 (PD-1) és ligandjai (PD-L1/PD-L2) kapcsolódását akadályozzák meg a receptorhoz kötődve. A kapcsolódás gátlásának másik módja a ligand ellenes antitestek, úgynevezett PD-L1 gátlók segítségével történhet. Melanoma esetén a PD-L1 gátló atezolizumabbal fázis I-es vizsgálat zajlik, monoterápiában valamint vemurafenibbel kiegészítve (34).

A T-sejtek szabályozásában/aktivációjában fontos szerepet betöltő CD27 felszínes molekula agonistája a varilumab, mely készítménnyel szintén több klinikai vizsgálat van folyamatban. Ezekben a gyógyszert a betegek monoterápiában vagy törzskönyvezett készítményekkel illetve további, még nem jóváhagyott szerekkel kapják (35). A TRX-518 molekula a GITR-hez (glucocorticoid-induced TNFR-related protein) kapcsolódva szintén pozitívan befolyásolja a CD4+ és CD8+ naív sejtek aktivációját, ezáltal fokozza az immunrendszer aktivitását (36). Egyik új ígéretes terápiás lehetőség az indolamin 2,3-dioxigenáz (IDO1) gátlása. Az IDO a triptofán (esszenciális aminosav) oxidációját végzi és a triptofán szintet a T sejtek megfelelő funkciójához szükséges szinten tartja (1. ábra). Az alacsony triptofán szint immun-suppresszióhoz, T-sejt inaktivációhoz és anergiához vezet. Az IDO-gátlókat jelenleg több klinikai vizsgálatban alkalmazzák kombinációban egyéb IO-ai készítményekkel (PD-1 inhibitorok) fokozva azok hatékonyságát cután illetve oculáris melanoma esetében (37).

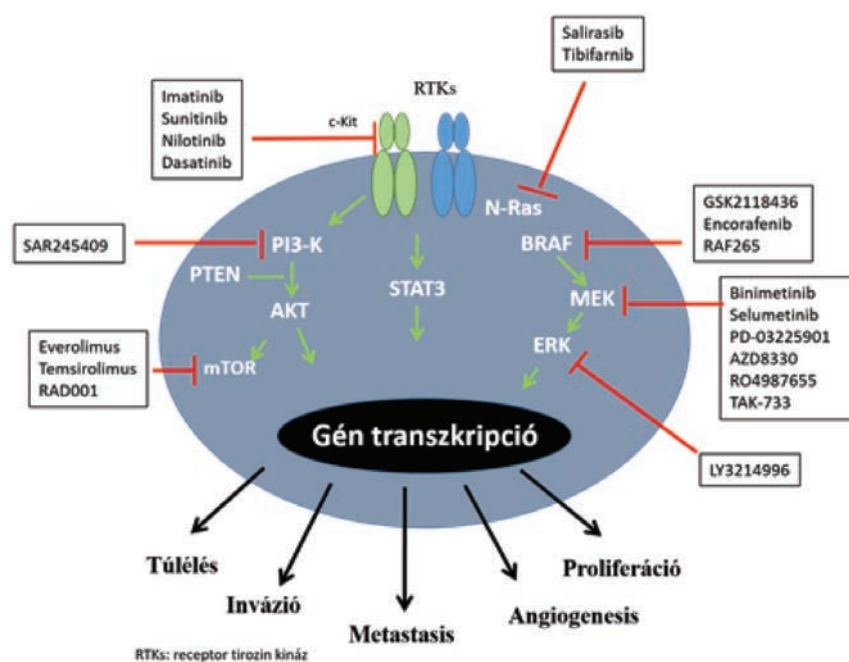
Sejt alapú eljárások

Az immunkológiai kezelések közé tartozik az adoptív sejterápia, mely alkalmazásáról már több biztató eredményt is közöltek (38). Az eljárásban a betegtől nyert tumormintából izolálják a tumor infiltráló sejteket (TIL), majd ezeket tenyésztik illetve manipulálják (pl. adott receptor expressziójának fokozása). Az eljárás hátránya, hogy időigényes (a sejtek tenyésztése 5-6 hetet is igénybe vehet), ezért gyorsan progrediáló melanoma esetében alkalmazása nem célszerű. Az eljárás sikerességének fokozására a sejtek visszajuttatásakor a kezelést egyéb készítmények pl. PD-1 inhibitor (39) adásával egészítik ki. Az egyik klinikai vizsgálatban a vemurafenib szerepét vizsgálják a TIL visszaadását követően,

mivel előzetesen állatkísérletben fokozott TIL aktiváció mutatkozott BRAF inhibitorok adása mellett (40, 41). A T sejt terápiák közé tartozik a kiméra T-sejt antigénreceptor terápia (CART), melyben géntranszfer technikával az endogén T sejteket újra programozzák egy specifikus tumorantigénnel szemben. Melanoma esetében is elérhető klinikai vizsgálat, mely ezt a technikát alkalmazza (42). További terápiás opció lehet a dendritikus sejtek (DC) alkalmazása. A DC-k az antigén bekebelezése, feldolgozása és T-sejteknek történő prezentációja által fontos szerepet töltenek be az immunrendszer aktiválásában. Számos klinikai vizsgálat foglalkozik a DC-kkel mint terápiás opció, ugyanakkor eddig meggyőző eredmény nem született (43).

Új célzott terápiás szerek

A törzskönyvezett BRAF és MEK gátlók mellett számos azonos támadáspontú új gyógyszerrel, valamint a



RTKs: receptor tirozin kináz

2. ábra

Klinikai vizsgálatokban lévő célzott készítmények és támadáspontjaik

Ras-Raf-Mek és PI3K jelátviteli útvonalban szereplő molekulák elleni készítményekkel folynak klinikai vizsgálatok önmagukban vagy kombinációban alkalmazva (target és/vagy IO készítmény) (3). Nehézséget okoz az NRAS-, és a c-kit mutációt hordozó melanomák kezelése, tekintettel arra, hogy az eddigi klinikai vizsgálatok eredményei alapján ezen melanoma típusokban gyógyszer nem került még törzskönyvezésre. A 2. ábrán szemléltetjük a lehetséges terápiás célpontokat és jövőbeli készítményeket. A célzott kezeléseket tekintetében problémát jelent a gyógyszerrel szemben kialakuló rezisztencia. A rezisztencia kialakulásához vezető mechanizmusok egy része jól ismert. Az alap kutatás eredményei alapján megelőzhető lehet, ha a hagyományos kombinációs kezelést a Ras-Raf-Mek jelátviteli útvonalban szereplő egyéb molekula (ERK, CDK4/6) és/vagy a tumor által használt alternatív jelátviteli útvonalak (PI3K, AKT) gátlásával egészítjük ki. A LOGIC 2 vizsgálatban a rezisztencia elkerülése céljából új, ígéretes gyógyszereket tesztelnek a fenn említett támadáspontoknál. A vizsgálatban a BRAF + MEK gátlók mellett progrediáló betegnél a gyógyszeres kezelést a következő négy készítmény közül az egyikkel egészítjük ki: CDK4/6 gátló, c-met inhibitor, buparlisib (pan-FGFR kináz inhibitor), BGJ398 (FGFR gátló) (44).

Megbeszélés

A melanoma kezelésében az elmúlt néhány év jelentős változást hozott. Számos új, hatékony készítmény került törzskönyvezésre és a klinikai vizsgálatok számát tekintve remélhetőleg terápiás szempontból ez csak az út elejét jelenti. A nagyszámú klinikai vizsgálat létrejöttéhez az elmúlt évtizedekben végzett tudományos munka, a melanoma biológiájának jobb megértése vezetett. A mindennapokban a már törzskönyvezett készítményekkel kapcsolatban azonban számos nyitott kérdés maradt, mely a klinikust olykor nehéz döntés elé állíthatja. Ilyenek például a következők:

- Meddig adjuk az immun- vagy célzott terápiát, ha a betegünk komplett remisszióba kerül?
- A betegnél átválthatjuk az IO kezelést célzott terápiára vagy fordítva? Ha igen mikor?
- BRAF gátlót szedő betegnél, aki hosszú túlélő, a kezelés felfüggeszthető-e?
- Érdemes-e a célzott terápiát progresszió után adni?

Napjainkban több klinikai vizsgálat ezekre és hasonló fontos kérdésekre próbál választ adni. Az eredmények ismerete a jövőben jelentősen megváltoztathatja a terápiás stratégiát, az egyes készítmények szekvenciális adását. A klinikai vizsgálatok egy része a terápiás hatékonyság növelése érdekében különböző gyógyszerek (target, IO, T-VEC) és /vagy eljárások (pl. ECT, sugárterápia) kombinációját vizsgálja. Az eredmények elősegíthetik a jelenleg alkalmazott kezelésekre kevésbé vagy nem reagáló melanoma típusok (uveális melanoma) hatékony terápiáját is. Adjuváns indikációban a PD-1 inhibitorokkal történő vizsgálatok eredményeit nagy érdeklődés veszi körül, bár erre még néhány évet várni kell. Egyesek tudni vélik, hogy adásuk megoldást nyújthat az átét képződés megelőzésére.

Összefoglalva, a legtöbb klinikai vizsgálat új gyógyszer és terápiás modalitás hatékonyságát vizsgálja, azonban nagyon fontos, hogy a klinikai ellátás során a már törzskönyvezett gyógyszerekkel felmerülő kérdésekre is legyenek vizsgálatok, hiszen ezeknek kiemelt szerepük van abban, hogy a melanoma ellátására megfelelő irányelvek és algoritmusok készüljenek.

A közlemény a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj támogatásával készült.

IRODALOM

1. Hodi F. S., O'Day S. J., McDermott D. F. és mtsai.: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* (2010) 363 (8), 711-723.
2. Dummer R., Hauschild A., Guggenheim M. és mtsai.: Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2012) 23 Suppl 7vii86-vii91 <https://clinicaltrials.gov> 2017.
3. Moccillan S., Pasquali S., Rossi C. R. és mtsai.: Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* (2010) 102 (7), 493-501.
4. Eggermont A. M., Suciu S., Santinami M. és mtsai.: Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet* (2008) 372 (9633), 117-126.
5. Study to Identify the Optimal Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab in Melanoma Patients (OpACIN). <https://clinicaltrials.gov> 2017.
6. BrUOG 324: Adjuvant Nivolumab and Low Dose Ipilimumab for Stage III and Resected Stage IV Melanoma: A Phase II Brown University Oncology Research Group Trial. <https://clinicaltrials.gov> 2017.
7. Simeone E., Grimaldi A. M., Festino L. és mtsai.: Combination Treatment of Patients with BRAF-Mutant Melanoma: A New Standard of Care. *BioDrugs* (2017) 31 (1), 51-61.
8. Wilmott J. S., Long G. V., Howle J. R. és mtsai.: Selective BRAF inhibitors induce marked T-cell infiltration into human metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* (2012) 18 (5), 1386-1394.
9. Wargo J. A., Cooper Z. A., Flaherty K. T.: Universes collide: combining immunotherapy with targeted therapy for cancer. *Cancer Discov* (2014) 4 (12), 1377-1386.
10. Ribas A., Hodi F. S., Callahan M. és mtsai.: Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab. *N Engl J Med* (2013) 368 (14), 1365-1366.
11. Hamid O., Patel M., Hodi S. és mtsai.: Preliminary clinical safety, tolerability and activity of atezolizumab (anti-PDL1) combined with vemurafenib in BRAFV600 metastatic melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* (2015) 28:778 (Abstract)
12. Sullivan R. J., Hamid O., Gonzalez R. és mtsai.: Safety and clinical activity of atezolizumab? cobimetinib? vemurafenib in BRAFV600-mutant metastatic melanoma. Presented at the Society for Melanoma Research 2016 Congress, 2016 Nov 6–9, Boston (MA). (2016) (Abstract)
13. Minor D. R., Puzanov I., Callahan M. K. és mtsai.: Severe gastrointestinal toxicity with administration of trametinib in combination with dabrafenib and ipilimumab. *Pigment Cell Melanoma Res* (2015) 28 (5), 611-612.
14. Ribas A., Butler M., Lutzky J. és mtsai.: Phase I study combining antiPD-L1 (MED14736) with BRAF (dabrafenib) and/or MEK (trametinib) inhibitors in advanced melanoma. *J Clin Oncol.* (2015) 33: A3003 (Abstract)
15. Ribas A., Hodi F. S., Lawrence D. P. és mtsai.: Pembrolizumab in combination with dabrafenib and trametinib for B-RAF mutant advanced melanoma: Phase I Keynote-022 study. *J Clin Oncol* (2016): 34:A3014 (Abstract)
16. Long G. V., Fung C., Menzies A. M. és mtsai.: Increased MAPK reactivation in early resistance to dabrafenib/trametinib combination

- therapy of BRAF-mutant metastatic melanoma. *Nat Commun* (2014) 55694
18. *Mateus C., Routier E., Roy S. és mtsai.*: Biomarker study evaluating the combination of dabrafenib (D) with trametinib (T) versus the Combination Treatment of Patients with BRAF-Mutant Melanoma 59 combination after 8 weeks of monotherapy with dabrafenib or trametinib in patients with metastatic and unresectable stage IIIC or IV melanoma: GSK study 116613. *J Clin Oncol* (2014) 32:TPS9114 (Abstract)
 19. *Algazi A., Othus M., Daud A. és mtsai.*: SWOG S1320: a randomized phase II trial of intermittent versus continuous dosing of dabrafenib and trametinib in BRAFV600E/k mutant melanoma. *J Clin Oncol* (2015) 33: TPS9093 (Abstract)
 20. *Zhu Z., Liu W., Gotlieb V.*: The rapidly evolving therapies for advanced melanoma—Towards immunotherapy, molecular targeted therapy, and beyond. *Crit Rev Oncol Hematol* (2016) 99, 91-99.
 21. *Parry R. V., Chemnitz J. M., Frauwirth K. A. és mtsai.*: CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. *Mol Cell Biol* (2005) 25 (21), 9543-9553.
 22. *Wolchok J. D., Kluger H., Callahan M. K. és mtsai.*: Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* (2013) 369 (2), 122-133.
 23. *Postow M. A., Chesney J., Pavlick A. C. és mtsai.*: Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* (2015) 372 (21), 2006-2017.
 24. *Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. és mtsai.*: Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* (2015) 373 (1), 23-34.
 25. *Fountzilias C., Patel S., Mahalingam D.*: Review: Oncolytic Virotherapy, updates and future directions. *Oncotarget* (2017)
 26. *Grimaldi A. M., Simeone E., Giannarelli D. és mtsai.*: Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy. *Oncoimmunology* (2014) 3e28780
 27. *Puzanov I., Milhem M., Andtbacka R. H. és mtsai.*: Primary analysis of a phase 1b multicenter trial to evaluate safety and efficacy of talimogene laherparepvec (T-VEC) and ipilimumab (ipi) in previously untreated, unresected stage IIIB-IV melanoma. *J Clin Oncol* (2014) 32:9029 (Abstract)
 28. *Long G. V., Dummer R., Ribas A. és mtsai.*: 24LBA Safety data from the phase 1b part of the MASTERKEY-265 study combining talimogene laherparepvec (T-VEC) and pembrolizumab for unresectable stage IIIB-IV melanoma. *Eur J Cancer*, (2015) 51:S722 (Abstract)
 29. *Mir L. M., Glass L. F., Sersa G. és mtsai.*: Effective treatment of cutaneous and subcutaneous malignant tumours by electrochemotherapy. *Br J Cancer* (1998) 77 (12), 2336-2342.
 30. *Calvet C. Y., Famin D., Andre F. M. és mtsai.*: Electrochemotherapy with bleomycin induces hallmarks of immunogenic cell death in murine colon cancer cells. *Oncoimmunology* (2014) 3e28131
 31. *Kis E., Olah J., Ocsai H. és mtsai.*: Electrochemotherapy of cutaneous metastases of melanoma—a case series study and systematic review of the evidence. *Dermatol Surg* (2011) 37 (6), 816-824.
 32. *Heppt M. V., Eigentler T. K., Kahler K. C. és mtsai.*: Immune checkpoint blockade with concurrent electrochemotherapy in advanced melanoma: a retrospective multicenter analysis. *Cancer Immunol Immunother* (2016) 65 (8), 951-959.
 33. *Rezaee Z., Yadollahpour A., Rashidi S. és mtsai.*: Radiosensitizing effect of electrochemotherapy: A systematic review of protocols and efficiency. *Curr Drug Targets* (2017)
 34. A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Vemurafenib or Vemurafenib Plus Cobimetinib in Participants With BRAFV600-Mutation Positive Metastatic Melanoma. <https://clinicaltrials.gov> 2017.
 35. A Study of Varlilumab (Anti-CD27) and Ipilimumab and CDX-1401 in Patients With Unresectable Stage III or IV Melanoma. <https://clinicaltrials.gov> 2017.
 36. Trial of TRX518 (Anti-GITR mAb) in Stage III or IV Malignant Melanoma or Other Solid Tumors (TRX518-001). <https://clinicaltrials.gov> 2017.
 37. Study of IDO Inhibitor in Combination With Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With Metastatic Melanoma. <https://clinicaltrials.gov> 2017.
 38. *Rosenberg S. A., Yang J. C., Sherry R. M. és mtsai.*: Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res* (2011) 17 (13), 4550-4557.
 39. Combining PD-1 Blockade, CD137 Agonism and Adoptive Cell Therapy for metastatic melanoma. <https://clinicaltrials.gov> 2017.
 40. Vemurafenib and TIL Therapy for Metastatic Melanoma. <https://clinicaltrials.gov> 2017.
 41. *Cooper Z. A., Frederick D. T., Juneja V. R. és mtsai.*: BRAF inhibition is associated with increased clonality in tumor-infiltrating lymphocytes. *Oncoimmunology* (2013) 2 (10), e26615
 42. Autologous T Cells Expressing MET scFv CAR (RNA CART-cMET). <https://clinicaltrials.gov> 2017.
 43. Autologous Dendritic Cell-Tumor Cell Immunotherapy for Metastatic Melanoma. <https://clinicaltrials.gov> 2017.
 44. LGX818 and MEK162 in Combination With a Third Agent (BKM120, LEE011, BGI398 or INC280) in Advanced BRAF Melanoma (LOGIC-2). <https://clinicaltrials.gov> 2017.

Érkezett: 2017. 07. 27.

Közlésre elfogadva: 2017. 07. 31.

Kiegészítés a BVSZ 2017/3 számában megjelent közleményhez

GELLÉN EMESE DR., SZIMA GEORGINA DR., RÁCZ ANITA DR., SZÖDÉNYI ANNAMÁRIA DR., HEGEDŰS CSABA, HORKAY IRÉN DR.

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, Debrecen

Multiplex actinicus keratosisok kezelése

című közlemény köszönetnyilvánításához

A publikáció elkészítését az OTKA-K120206 és 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.

In Memoriam **Professzor dr. Stefania Jablonska** **(1920. 09. 07. – 2017. 05. 08.)**



2017 késő tavaszán érkezett a hír, hogy május 8-án elhunyt *Stefania Jablonska* professzor asszony, a bőrgyógyászat nemzetközileg elismert tudósa, a szakma kiváló klinikusa és kutatója, a Lengyel Bőrgyógyászati Társulat elnöke, a Varsói Egyetem Bőrgyógyászati klinikájának tanszékvezető egyetemi tanára. *Stefania Jablonska* a Magyar Dermatológiai Társulat tiszteletbeli tagja és a Társulat által adományozható legmagasabb díj, Nékám Medallion első díjazottja volt, *Braun-Falco* professzor úrral együtt.

Nehéz történelmi időkben élt és kutatott. 1920-ban született Varsóban, itt végezte elemi- és középiskoláit. Orvosi tanulmányait a Varsói Egyetem Orvosi Karán kezdte, majd Lwów-ban fejezte be 1942-ben. Leningrádban, Tudományos Akadémia Patológiai Osztályán (1946), majd a Philadelphiai Egyetem Bőrgyógyászati Osztályán (1949) folytatott klinikai és bőrpatólogiai tanulmányokat.

1950-ben az orvostudományok doktora, majd 1951-ben habilitál a Varsói Orvosi Egyetemen, amelynek 1954-1990 között tanszékvezető egyetemi tanára.

A Varsói Egyetem Bőrgyógyászati Klinikáján vezetése mellett 69 PhD és 24 docentúra jelzi, hogy milyen lehetőséget nyújtott munkatársainak. 1009 tudományos publikáció szerzője vagy társszerzője. 5 kiadást ért meg szakorvosoknak írt tankönyve, 6 kiadást orvostanhallgatóknak és szakorvosoknak (részben tanítványával, *Tadeus Chorzeliski* professzorral). Bőrgyógyászati szövettan (*T. Chorzeliskivel*), 2 monographiája sclerodermáról (lengyel és angol nyelven), 3 a papillomavírusokról (*Gerard Orth* közreműködésével), valamint számos angol nyelvű monographia társszerzője. Névéhez fűződik a legmagasabb citációs index 1965-2004 között a klinikai orvostudományban (10190/877) és a második legnagyobb a medicinában.

Egyik legfontosabb megfigyelésének tartotta a HPV és carcinogenesis kapcsolatát, melyet elsőként 1972-ben epidermodysplasia verruciformis esetek alapján figyelt meg és proponált. Sokan ezen megfigyelését tartják az onkogén HPV kutatások egyik legfontosabb első lépésének.

Kezdő bőrgyógyászként néhány hónapot tölthettem professzor asszony Klinikáján, és egy rendkívül színes, művelt, határozott egyéniséget ismertem meg benne, egy gazdag tapasztalatokkal bíró, kiváló klinikust, akinél az olvasottság és az irodalom követése elvárás volt minden nála képződő kollégától, tőlem is. Pályája során gyakran láthattam vitatkozni tudományos közegben, ahol könyörtelenül cáfolt felületes, csak divatos tanokat, és nem engedett az igazságból. A dogmáktól mentes, tiszta kutatói érdeklődés vezette akkor is, amikor alapvető új kérdéseket mert feltenni az immunológia, virológia és bőrpatólogia több területén.

Munkássága - Kutatási irányok- alapvető megfigyelések:

A papillomavírusok onkológiai potenciája és immunológija. Autoimmun és kötőszöveti megbetegedések: az autoimmun hólyagos kórképek, valamint a scleroderma és pseudoscleroderma területén tett megfigyelései, új kórképek leírása. A psoriasis immunopathogenesis.

Legfontosabb tudományos megállapításai:

Humán papillomavírusok:

Onkogén HPV-k azonosítása, új HPV-k azonosítása különböző kórképekben, mint epidermodysplasia verruciformis, Bowen kór, actinikus keratosis, külső genitáliák karcinómái, elsősorban a Pasteur Intézetrel együttműködve.

Az EV-HPV szerepe az onkogenezisben az örökletes epidermodysplasia verruciformis modellben. A HPV 5 kimu-

tatása, az EVER1 és 2 gének szerepe. Epidermodysplasia verruciformisban elért eredményeiért megosztott Robert Koch díjat nyert G. Orth-val.

A psoriasis immunpathogenesisében is vizsgálta Slawomir Majewski tanítványával a potenciálisan onkogén EV-HPV jelenlétét és szerepét.

Scleroderma, pseudoscleroderma könyve mind a mai napig unikális és számos vonatkozásában ma is útmutató monográfia.

A szisztémás sclerososis különböző formái és immunológiai sajátosságai, elkülönítésük az atípusos és kevert kötőszöveti betegségtől. A pseudoscleroderma fogalma. A tryptophan és szerotonin anyagcsere zavarai eosinophil fasciitisben, későbbi vizsgálatokat messze megelőző tanulmányok. Scleroderma szerű tünetek gyermekekben. A congenitalis facialis dystrophia leírása.

Az autoimmun hólyagos kórképek immunpathológiájában a kiválóan felszerelt, korszerű módszerekkel és kutató bőrgyógyászokkal dolgozó Varsói Bőrklínika világviszonylatban is élen járt. Tanítványai számos külföldi kutatási lehetőséghez jutottak, így a korán elhunyt *Tadeus Chorzeliski* professzor *Ernst Beutnerral* működött együtt (USA), ahol a Varsóban megfigyelt endomysium ellenanyagokat publikálták dermatitis herpetiformisban. *Jablonska*

névéhez köthető a lineáris IgA dermatosis kórkép leírása felnőttben és gyermekben, a pemphigus erythematosusban az SLE-re utaló immunológiai leletek közlése, valamint az IgA pemphigus és a pemphigus herpetiformis kórképeinek leírása is.

Kitüntetések- elismerések

40 bőrgyógyászati társaság és számos egyéb tudományos egyesület választotta tiszteletbeli tagjának, köztük a Magyar Dermatológiai Társulat is, 1969-ben.

A Német Leopoldina (1964), a Belga Királyi Tudományos Akadémia (1986) és a Lengyel Tudományos Akadémia Immunológiai bizottságának tagja (1962-1982). A Lengyel Bőrgyógyászati Társulat elnöke (1962-82, 1987-1995), majd tiszteletbeli elnöke.

Számos nemzetközi díjai közül: Marchionini aranymedál (1992), EADV díj (1991), Karl Herxheimer Medál (1999), Erch Hoffmann Díj (Bonn, 1999), az Osztrák Bőrgyógyászati Társaság Nagydíja (Bécs, 1999), Otto-Braun-Falco Medál (2007), EADV Tudományos Haladás Díja (2007). A Magyar Dermatológiai Társulat - Nékám Medallion díjazottja (2007).

Dr. Kárpáti Sarolta
egyetemi tanár

In Memoriam dr. Galgóczy József



Elment közülünk. A dermato-mikológia doyenje életének 88. évében itt hagyta családját, szakmai utódait és tanítványait, a sors ennyi időt engedett neki.

Életútja röviden összefoglalható, de munkássága és emberi kapcsolatai egy egész lapszámot igényelnének. 1929. november 24-én született Kozmadombján, Zala megyében. Zalának ez a része az egyik leggazdagabb gombatermő vidék, lehet, hogy itt „fertőződött” meg a gombaszeretettel. Gimnáziumi tanulmányait már Budapesten, a Lónyay utcai református gimnáziumban folytatta, majd 1954-ben a Budapesti Orvostudományi Egyetemen szerzett általános orvosi diplomát 1888-as regisztrációs számmal. 1954 és 1956 között a Kun utcai kórház zárt nemibeteg osztályára került központi gyakornokként (annak idején nem ott dolgozott valaki, ahol szeretett volna, hanem ahová kihelyezték). 1957-ben lett a bőr- és nemibetegségek szakorvosa, 1960-tól 1965-ig a Fővárosi KÖJÁL mikológiai laboratóriumának alapító főorvosaként dolgozott. 1965-ben az Országos Bőr- Nemikórtani Intézetében (OBNI) dolgozott Kovács Elek osztályán, az Orvosi Diagnosztikai laborban, majd 1969-től a volt Rockefeller Intézetben, a későbbi Országos Közegészségügyi és Járványtani Intézetben mint tudományos munkatárs, majd főmunkatárs. 1972-ben védte meg kandidátusi disszertációját Budapesten, „A dermatophyton gombák talajelőfordulása és rendszerezése” címmel. 1982-től 1989-ig az OBNI osztályvezető főorvosa volt, nyugdíjba vonulásáig. Életművét kb. 150 publikáció őrzi, ezek közül kiemelkedik a dermatophyton gombák szisztematikai-taxonomiai kutatása, a dermatophytonok és mycoplasmák határozókulcsának elkészítése, a *Neisseria gonorrhoeae* antibiotikum-rezisztenciájának vizsgálata. Más mikológiai területekre is „eltévedt”: leírta egyetemi közös sikermunka-

ként az *Acremonium kiliense* szerepét oesophagus stenosisban, dr. Flórián Edével közösen írták le a *Keratinomyces longifusus* gombát, dr. Novák Ervinnel és munkatársaival közösen több sarjadzógombát azonosítottak új fajként. Ő közölte társszerzőivel az *Alternaria alternata* penészgomba szerepét bőrmikózisban és subcutan mikózisban. Nem tudott elszakadni a gomba-morfológiától: dr. Daróczy Judittal és munkatársaival elektronmikroszkópos és egyéb technikák alkalmazásával igazolta, hogy a *Candida albicans* klamidospóra-képzése nem a hagyományos vegetatív gombaszaporodás eszköztára. Szakmai irányító szerepét az országos mikológiai diagnosztikai hálózat rendszerében kívánta megvalósítani. Két tudományos könyv és több könyvfejezet számos kiadásának szerzője volt. 2007-ben munkássága elismerésül a Magyar Dermatológiai Társulat Mikológiai Szekciója a Gruby Dávid Ezüst Emlékplakettet adta át neki, melyet 2008-ban vett át. 2017. február 22-én adta vissza lelkét Teremtőjének.



És most következzen néhány személyes élményem vele kapcsolatban. 1978-ban találkoztunk először, amikor kezdő mikológusként mentem el hozzá. Szívélyesen fogadott és tanított – nem tudta, hogy mekkora terhet vesz a vállára. Ő volt a precizitás mintapéldánya, én pedig a rendszertelenség szobra. Elnézte ezt nekem később is, amikor a főnököm lett, mivel a papírkáoszban azonnal tudtam, hová kell nyúlni egy levélért vagy adatért. Apropó, levél: nem szeretett utazni, a világhírű tudósokkal is levélben tartotta inkább a kapcsolatot. Helyette én utaztam sokkal többet: nemzetközi és hazai kongresszusokra. Ő inkább második szenvedélyének élt: könyvés műgyűjtő volt. Aukciókra járt, árveréseken vett részt. Ezt – legalábbis felém – önzetlenül tette: Széchenyi Zsigmond dedikált könyvét és egyéb ritkaságokat adott nekem. De a legbüszkébb vagyok arra az óriási albumra, amelyet a gombamorfológiai kutatásaiból állított össze, saját kezűleg írt meg minden egyes képaláírást, bőrkötésben őrizte. Tanítani való-

an szép kézírása volt. Szerettük volna írott formában kiadni, de sajnos a jelenkor könyvkiadása ezt nem segítette. Ha a laborban látott a mikroszkópban egy új vagy érdekes képet (óriási érzéke és nagy szakmai háttér-ismerete volt), az egyetemi étkezdébe is utánam küldte valamelyik asszisztensét, mert nem tudott várni az információkkal. Szabad idejében gyakran ritkaságokat keresett: a budafoki löszös domboldalon fossziliákat keresve mászatott meg engem több kilométeren keresztül, ókori emlékek ásatásait látogattuk meg (legálisan, engedéllyel, nem „kincskereső” módon). Igazi polihisztor volt. Halála előtt nem sokkal feleségét, Juditkát kérdezte: Gyula mikor jön? Én voltam, akit még látni akart. Erre az én kórházi kezeléseim miatt már nem volt lehetőség.

Kedves Jóska! Soha nem felejtelek el. Tanárom és barátom voltál. Köszönöm neked. Nyugodj békében!

Dr. Simon Gyula

Útmutató szerzőinknek a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlébe írott közleményekhez

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

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

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

Ezenkívül összeférhetlenségi nyilatkozatot, beleegyezési nyilatkozatot, és állatkísérletekkel kapcsolatos nyilatkozatot minden közleményhez kérünk mellékelni.

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

Az első oldalon sorrendben a következők szerepeljenek:

- a dolgozat magyar nyelvű címe (legyen rövid és fedje a tartalmát),
- a dolgozat angol nyelvű címe,
- a szerzők teljes neve, felső index hozzárendelésével a nevek alatt az intézmény/intézet pontos megnevezése, város megjelölésével, valamint a levelező szerzőnél név és az e-mail cím, Például: **SZERZŐ NEVE DR.-rel vagy nélkül¹** Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹;
- az intézet-, illetve osztályvezető a kéziratot kézírással lát-tamozza,
- magyar nyelvű összefoglaló,
- kulcsszavak (max. 4-6).
- Levelező szerző: név
- e-mail: levelezoszerzo.neve@email.hu

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

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

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

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

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

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

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

Hivatkozásminták:

1. Meneton P., Jeunemaitre X., de Wardener H. E., MacGregor G. A.: Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev.* (2005) 85(2), 679-715.
2. Eyre H. J., Lange D. P., Morris L. B.: Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; (2002) 768 p.
3. Kaul S., Diamond G. A.: Good enough: a primer on the analysis and interpretation of non-inferiority trials. *Ann Intern Med* [Internet]. 2006 Jul 4 [cited 2007 Jan 4];145(1):62-9. Available from: <http://www.annals.org/cgi/reprint/145/1/62.pdf>.

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

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

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

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

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

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

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

Szerkesztőség címe:
1085 Budapest, Mária u. 41.

KONGRESSZUSI NAPTÁR 2017

5CC – 7th 5 Continent Congress

Rendezvény időpontja: 2017. 08. 31.–09. 03.
Helyszín: Barcelona
Információ: <http://www.5-cc.com/barcelona-2016/home/>

26th EADV Congress

Rendezvény időpontja: 2017. 09. 13-17.
Helyszín: Genf
Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings/>

ESDR 2017 - 47th Annual ESDR Meeting

Rendezvény időpontja: 2017. 09. 27-30.
Helyszín: Salzburg
Információ: <http://www.esdr.org>

ISDS 1st World Congress

Of Dermatologic and Aesthetic Surgery
Rendezvény időpontja: 2017. 11. 08-12.
Helyszín: Bangkok
Információ: <https://www.isdsworld.com/>

MDT 90. Nagygyűlése - Dermatológiai Továbbképző Tanfolyam és XVI. Dermato-Pharma Kiállítás

Rendezvény időpontja: 2017. 11. 23-25.
Helyszín: Aquaworld, Budapest
Információ: <http://www.derma.hu>

AAD 76th Annual Meeting

Rendezvény időpontja: 2018.02.16-19.
Helyszín: San Diego
Információ: <https://www.aad.org/>

IX. Gyakorlati Allergológia Továbbképző Tanfolyam

Rendezvény időpontja: 2018.04.06-08.
Helyszín: Budapest
Információ: <http://www.convention.hu/>

15th EADV Sprig Symposium

Rendezvény időpontja: 2018. 05. 03-06.
Helyszín: Budva, Montenegro
Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings>

27th EADV Congress

Rendezvény időpontja: 2018. 09. 12.-16.
Helyszín: Párizs
Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings>

28th EADV Congress

Rendezvény időpontja: 2019. 10. 09-13.
Helyszín: Madrid
Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings>

EADV Training courses for residents 2017

Információ: <http://www.eadv.org/fostering-courses/current-residents-courses/educational-programme-2017/>

Pregnancy Dermatology

Rendezvény időpontja: 2017. 10. 05-07.
Helyszín: Dubrovnik

Skin Cancer

Rendezvény időpontja: 2017. 10. 06-08.
Helyszín: Graz

Basic Surgery

Rendezvény időpontja: 2017. 11. 30.-12. 02.
Helyszín: Brüsszel

Cosmetics

Rendezvény időpontja: 2017. 12. 14-16.
Helyszín: Brüsszel

EADV Training courses for specialists 2017

Információ: <http://www.eadv.org>

Dermoscopy

Rendezvény időpontja: 2017. 10. 05-07.
Helyszín: Prága