

Válasz Prof.Dr. Dank Magdolna „Előrelépések melanomában”

doktori értekezésre adott **véleményére**

Tisztelt Professor Asszony,

Köszönöm, hogy időt és fáradságot fordított disszertációm elemzésére, megjegyzéseivel és észrevételeivel segítette jelen- és jövőbeni munkámat. Széles kitekintést nyújtó kérdései túlmutatnak a disszertáció keretein, továbbgondolásra és előremutató tudományos munkára ösztönöznek.

Az értekezés magyar nyelven íródott, 128 oldalon, melyben a következő fejezetek szerepelnek: 3 oldal a rövidítések jegyzéke, egy oldal a bevezetés, 13 oldalon taglalja a háttérrel, 17 oldalon foglalja össze a célkitűzéseket és a módszereket, majd 58 oldalon taglalja az eredményeket. Ezt 19 oldalon a megbeszélés követi, majd a köszönetnyilvánítás és a publikációk jegyzéke olvasható. Százhuszonhat irodalmi hivatkozást tartalmaz az irodalomjegyzék és a 9. fejezetben találunk 13 tudományos közleményt melyeket a dolgozatban foglalt össze. **Az értekezés témája fontos az előrelépéseket mutatja be melanomában.**

Néhány helyen a magyar latin írásmód keveredik, az elütések száma csekély, nem zavaró, így ezeket nem részletezem. Az értekezés több jó minőségű képet tartalmaz a kezelések okozta mellékhatások dokumentálására.

Az 1. táblázatban foglalja össze az FDA által törzskönyvezett készítményeket. Ebben nem utal az Európára, így hazánkra is érvényes EMEA törzskönyvekre, és a táblázatban nem tüntette fel, hogy milyen készítményekhez lehet hozzáférni Magyarországon.

Az alábbi táblázatban feltüntettük a joggal hiányolt adatokat.

Befogadás		Hatóanyag	Elérhetőség Magyarországon
FDA	EMA		
1975		dakarbazin	+
1999		IL-2	-
2011	2011	ipilimumab	+
2011	2012	vemurafenib	+
2013	2013	dabrafenib	+
2013	2014	trametinib	+
2014	2015	pembrolizumab	+
2014	2015	nivolumab	+
2014	2015	dabrafenib+trametinib kombináció	+
2015	2015	T-Vec	-
2015	2016	ipilimumab+nivolumab kombináció	+
2015	2015	cobimetinib+vemurafenib kombináció	+
2018	2018	encorafenib+binimetinib kombináció	-
2020		vemurafenib+cobimetinib+atezolizumab kombináció	-
2022	2022	tebetafusp (okuláris melanómában)	-
2022	2022	nivolumab+relatlimab kombináció	-

A célkitűzések és módszerek fejezetben a hazai epidemiológiai adatok elemzését teszi meg melanómában.

A melanoma incidenciája az elmúlt néhány évtizedben Európa minden régiójában folyamatosan növekszik. A növekedés magasabb volt Dél- és Kelet-Európában, mint az északi országokban. A melanoma terhe Európában egyenlőtlenül oszlik meg az országok/régiók között. A kontinensen jelentős különbségek vannak a pontos epidemiológiai adatok gyűjtése és elérhetősége, a korai diagnózis képessége és a megelőző erőfeszítések elterjedése tekintetében, ami az előfordulási, mortalitási és túlélési adatok és tendenciák közötti nagy különbségekre utal.

1., A mortalitási és incidencia adatok kapcsán kérdezném a jelölttől: ismert adat, hogy az USA-ban évente négyszáz melanomás páciens 20 év alatti. Vannak e magyar adatok arról, hogy a 14 és 19 év közötti korosztályt mennyiben érinti ez a betegség?

Bizonyított, hogy már egyetlen gyerekkori napégés is fokozza a melanoma kialakulásának valószínűségét, ezért a prevencióban a gyerekkori fényvédelem jelentőségét nem lehet eléggé hangsúlyozni. A napégés a bőrtípussal és genetikai faktorokkal együtt melanoma kialakulásához vezethet, akár serdülő korban is.

2014-2020 között az alábbi betegszámok fordultak elő a Rákregiszter alapján az érintett korosztályban.

	15-19 korosztály, C43		
	Férfi	Nő	Együtt
2014	1	9	10
2015	4	6	10
2016	0	8	8
2017	2	8	10
2018	2	4	6
2019	4	3	7
2020	3	2	5

Ez, az új betegszámhoz viszonyítva, 0,2-0,4%-ot tesz ki. Az USA-ban 2018-ban 80.000 új melanomás beteget diagnosztizáltak, ennek az évi 400 20 év alatti páciens kb. 0,5%-át teszi ki.

2., Magyarországon a szoláriumok működése nem szabályozott. Hogyan látja a jelölt, van-e valamilyen összefüggés a szabályozatlanul működő szoláriumok és az utóbbi években is növekvő incidencia között? Mit gondol arról, tervezhető-e valamilyen szakmai fellépés, hogy a 18 év alattiak szolárium használatát korlátozzák?

A szoláriumok, arteficiális napágyak használata az 1980-90-es években terjedt el világszerte. Bár a WHO 2003-ban már felhívta a figyelmet a szoláriumhasználat veszélyeire, az European Sunlight Association (ESA) 2006-ban arról nyilatkozott, hogy nincs bizonyíték a szoláriumhasználat veszélyességéről. 2009-ben az IARC (International Agency on Research of Cancer) azonban már karcinogénnek definiálta a napágyak használatát, közlésre került, hogy a melanomás betegek 43%-a 30 éves kora előtt már szoláriumot használt. Az Európai Bizottság 2009-ben 10 tagállamban végzett ellenőrzést, köztük hazánkban is, a szoláriumok 20%-a nem felelt meg a villamossági termékek általános jelölési előírásainak, 52%-ban nem tüntették fel, hogy az UV-sugárzás veszélyes, daganatot okozhat. 83%-ban az UV-sugárzás mértéke nagyobb

volt a megengedettnél. Magyarországon 29 szoláriumból csak 1 felelt meg a sugárzási határértéknek ($0,3 \text{ W/m}^2$). Egy újabb ellenőrzés azonban 2011-ben már 54%-ban állapította meg hazánkban a megfelelő paraméterekkel rendelkező szoláriumok százalékos arányát. 2009-től valamennyi európai uniós tagállamban betiltották a 18 év alattiak szolárium használatát.

Mindezen riasztó tények is hozzájárultak ahhoz, hogy Magyarország 2007-ben csatlakozott az Euro-Melanoma Edukációs és Prevenációs kampányhoz, 2009-ben pedig megtörtént az első magyar ingyenes szűrőprogram kivitelezése, melynek során nem csak a tumorok korai felismerésére, hanem primer prevenációs működésre is sor került, ami a szolárium használat visszaszorítására is irányult. 2009. után a kampány a Magyar Dermatológiai Társulat Onkodermatológiai Szekciója szervezésében évente megrendezésre kerül. 2015-ben a Bőrgyógyászati Szakmai Kollégium primer prevenációs ajánlásokkal fordult a kormányzathoz. Az utóbbi mintegy 15 évben számos szponzorált és önkéntes prevenációs kampány és szűrővizsgálat segíti a melanoma megelőzést, amit a bőrgyógyászati és az onkológiai szakma irányít.

A következő alpont az őrszemnyirokcsomó státus és a primer tumor BRAF és NRAS mutációjának jelentősége a prognózisban.

Ezt követi a target terápia hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata OEP/NEAK finanszírozott betegeknél, végül a CTLA-4 ipilimumab terápia klinikai vizsgálatai következnek kitekintve a hatékonyságra és toxicitásra, az eltérő dózisok alkalmazására, és az ipilimumab terápia klinikai biomarkereinek elemzésére, valamint a TIL vizsgálatára. Végül az anti-PD1 terápiairól olvashatunk a klinikai gyakorlatban.

A hazai epidemiológiai adatok elemzése eredeti megállapításként fogadható el.

Jelölt részletezi a magyarországi esetszámokat valamint az incidencia és a mortalitás adatait. Az ábrák esetében harmonikusabb lett volna, ha azokat magyarul írják meg, annak ellenére, hogy ezek angol nyelvű cikkekben jelentek meg.

Köszönöm javaslatát, hogy az egységes magyar ábraszöveg kedvezőbb lett volna. Az ábrák szerepeltetésénél az volt a célom, hogy pontos hivatkozással tudjam ezeket idézni.

3., mivel magyarázza a jelölt, hogy az adatok elemzése során eltérést találtak Fairly és munkatársai GLOBOCAN adataihoz képest? A szoláriumok működésével kapcsolatos szabályozás az EU-s szabályozás elmeit még nem vette át maradéktalanul. Hogyan ítéli meg, lehet-e ennek szerepe a magyarországi incidencia adatok alakulásában, különös tekintettel a 20-30 éves korosztály vonatkozásában?

Ferlay és mtsai a GLOBOCAN által közölt információkhoz a Magyarországot környező országok adatai alapján, a MIR értékekből kiindulva becsüli meg a mortalitási adatokból az incidenciát. Bár Ferlay publikációjától különböző incidenciát találtunk Magyarországon, ami a gyakoriság megállapításának különböző módszeréből ered, a mortalitási adatok alig különböznek az általa megadott eredményektől, mivel az adatforrás (KSH) megegyezik.

A becsült adatokhoz képest a tényleges incidencia magasabb, így a mortalitás megítélése kedvezőbb.

A szolárium használat bizonyítottan kockázati tényező kután melanoma kialakulásában. A túlnyomó részt UV-A sugarakat kibocsátó arteficiális napágyak által okozott barnulás nem véd meg a napsugárzás karcinogén hatásától, viszont ismert DNS károsító és immunszuppresszív hatása, fokozott rizikót okozva melanoma és nem-melanoma típusú daganatok kialakulásában.

Jelenleg a szoláriumot használók túlnyomórészt a 20-40 éves korosztályból, elsősorban női túlsúllyal kerülnek ki. 20-29 éves kor között a Rákregiszter adatai alapján az elmúlt években 70-90 új esetet regisztráltunk Magyarországon. Az új betegeket tekintve a nők aránya másfélszerese a férfiakénak. Ez összefüggésbe hozható a szolárium használatával is más tényezők mellett.

A következő eredmények az őrszemnyirokcsomó státus és a primer tumor BRAF és NRAS mutációjának vizsgálatát mutatja be saját beteganyagban.

Az eredmények alapján eredeti közlésnek fogadható el, hogy nem talált összefüggést a BRAF mutáció és a szentinel nyirokcsomó pozitivitás között.

4., kérdésem a jelölthöz: Magyarországon a melanoma malignum műtéti ellátása során hány százalékban végzik el a szentinel nyirokcsomó eltávolítását? Az adatok terén lát-e esetleg regionális eltéréseket, és ha igen, akkor ennek mi lehet az oka?

A sentinel nyirokcsomó biopszia melanomában három évtizedes múlttal rendelkezik, Magyarországon is alkalmazzuk 25 éve. Az elmúlt időszakban az indikáció nagyrészt igazodott a stádiumbeosztáshoz, a 2009-es stádiumbeosztásban pT1b csoportba sorolták az 1 mm-es vagy annál vékonyabb, de exulcerált és/vagy legalább 1/mm² mitózisszámú tumorokat. A TNM 8., 2017-ben kiadott verziója szerint a 0,8-1 mm vastagságú tumorok akkor is pT1b csoportba kerültek, ha nem voltak exulceráltak. A sentinel nyirokcsomó biopszia az elmúlt években a pT1b daganatvastagságtól indikált. Az őrszem nyirokcsomó biopszia elvégzése a rendelkezésre álló adjuváns terápiákkal is kapcsolatban áll. 2018-ig az interferon-alfa 2a/2b a primer tumor daganatvastagsága alapján is adható volt. A 4 mm-t meghaladó daganatvastagságban a nyirokrégió ellátását felülírta a rossz prognózis, a hematogén disszemináció valószínűsége. Az utóbbi öt évben azonban csak III-as stádiumban van finanszírozott adjuváns terápia, ezért amennyiben a beteg állapota adjuváns terápiát megenged, pT1b daganatvastagságtól az őrszem nyirokcsomó biopszia elvégzésre kerül.

A kérdésre válaszolva, a primer tumorok 50%-ában került sor optimálisan Magyarországon SLNB-re, hiszen a daganatok mintegy 50%-a a pT1b alatti primer tumor daganatvastagságba tartozik, saját eredményeink és a centrumokból származó információk alapján. Nem rendelkezem korrekt adatokkal az ország egyes régióira vonatkozóan, de az utóbbi évtizedben az őrszem nyirokcsomó műtétekhez való hozzáférés, illetve a megfelelő gyakorlat véleményem szerint az egész ország területén elérhető.

A következőkben a target terápiákkal elért eredményeket mutatja be az értekezés.

5., Mivel lehet magyarázni, hogy az LDH szint csak a dabrafenib+trametinib csoportban mutatott szignifikáns összefüggést a teljes túléléssel, de a vemurafenib+cobimetinib csoportban ezt nem tudták kimutatni?

Vemurafenib+cobimetinib terápiában 38 beteg, dabrafenib+trametinib kezelésben pedig 80 beteg részesült. Az utóbbi kombinációban a kezelés megkezdésekor mintegy a betegek felénél cerebrális metasztázis is része volt a disszeminációnak. Az agyi áttét mellett magas LDH értékeket mértünk, ezért az LDH-nak a túlélést negatívan befolyásoló szerepe az agyi áttét rossz prognózisával társult. Emellett az eredményt az is befolyásolhatta, hogy a

vemurafenib+cobimetinib betegcsoport csak fele annyi beteget tartalmazott, mint a dabrafenib+trametinib kezelésben részesült betegek csoportja.

6., A vemurafenib+cobimetinib csoportban az agyi áttétes betegek milyen más ellátást kaptak még az agyi áttétre?

Melanómában az emlőtumorhoz hasonlóan a progresszió gyakran cerebrálisan következik be. Amennyiben szoliter vagy kevés számú 3 cm-nél nem nagyobb metasztatikus góc alakul ki az agyban, sztereotaxiás besugárzást indikálunk, szoros obszerváció mellett folytatjuk a terápiát. Multiplex, sztereotaxiára nem alkalmas gócnál teljes agyi besugárzásra van csak lehetőség, ezekben az esetekben a target terápiát nem folytatjuk, terápiaváltásra van szükség.

7., Következő kérdésem van-e adat arra, hogy a BRAF inhibitor terápiára refrakter vagy erre a kezelésre primer rezisztens avagy progrediáló betegségben az immun-ellenőrző pont gátló terápia működött-e?

A finanszírozási háttér miatt BRAF mutáns betegeknél első vonalban csak target terápiát tudunk alkalmazni, immunterápiára csak másodvonalban van lehetőség. Tételes finanszírozásban másodvonalban akkor tudjuk adni az anti-PD1 immunterápiát, ha a beteg ECOG státusza 0 vagy 1, nem szorul szteroid terápiára, stabil agyi metasztázisa van. A 222 anti-PD1 terápiában részesült betegnél 22,5%-ban került sor másodvonalban az immunterápiás kezelésre. Összehasonlítva ezeknek a betegeknek a túlélését Kaplan-Meier analízisben, nem találtunk szignifikáns különbséget ($p=0,346$). Megjegyzendő azonban, hogy ezek a betegek a beválasztási kritériumoknak megfelelően szelektáltan jobb prognózisú csoportba tartoztak.

A további eredmények ismertetése az ipilimumab terápiával kapcsolatos.

A betegek esetében kiemelt fontosságot kapott az LDH értékének a vizsgálata.

8., Mennyiben látja a hasznosnak a jelölt az LDH az ECOG státus és az érintett szervek alapján létrehozott jó közepes és rossz prognózisú csoportok alkalmazását a mindennapi gyakorlatban?

Az ipilimumab terápiánál kiemelt fontosságot kapott az LDH érték, saját betegeinknél azt találtuk, hogy a normál tartomány másfélszeresét meghaladó LDH értéknél az egy- és kétéves túlélés 0% volt, az ez alattinál pedig 54 és 42%. Egyváltozós vizsgálattal az ECOG státusz és a 3 vagy több szervi érintettség is negatív prediktív értékű volt.

Az ipilimumab terápiát túlnyomó részt a kiterjesztett hozzáférési programban alkalmaztuk, finanszírozása a későbbiekben rendkívül nehézkes volt („extrafinanszírozás”), az ipilimumab monoterápiára első vonalban csak rövid ideig kerülhetett sor, mivel az anti-PD1 kezelés megjelenésével hatékonyabb terápiára volt lehetőség. Jelenleg ipilimumab monoterápiát csak másodvonalban alkalmazunk, azonban itt felhasználjuk az első vonalban észlelt eredményeket, rossz prognózisú betegeknél nem adjuk, maximum közepes rizikójú esetekben alkalmazzuk.

9., mi a jelölt véleménye arról, hogy a bőr mikrobióta és az immunterápiára adott válasz között kapcsolatot lehet feltételezni? lehetnek olyan genetikai markerek amelyek a mellékhatások súlyosságának prediktorai?

Az utóbbi években a bél- és a bőr mikrobiom a tudományos érdeklődés fókuszába került, mint lehetséges tényező a melanoma patogenezisében és terápiájában. Számos vizsgálat az immuncheckpoint inhibitor terápiájával kapcsolatban igazolta, hogy a mikrobiomnak szerepe lehet az antitumor immunitásban és az immunellenőrzési pontokon ható kezeléseknél a terápia válaszban is. Mindezen túl a mikrobiomnak abban is lehet szerepe, hogy sikeresebb legyen az autoimmun mellékhatások megelőzése és kezelése. Összehasonlítva a normál bőrfióra összetételét a melanomában tapasztaltakkal azt találták, hogy az egészséges bőrön Laktobacillus, Clostridium és Corynebaktérium, a melanoma esetében pedig Fuzobaktérium, Trueperella, Staphylococcus, Streptococcus és Bacteroides törzsek dominálnak. Melanoma bélflórában Bacteroides, Fusobaktérium, Eserichia-Shigella dominálja az összetételt.

A különbség oka lehet, hogy maga a tumor vezet a mikrobiom megváltozásához, de az sem zárható ki, hogy maga a mikrobiom az, ami onkogén. A kapcsolat a daganatok kialakulása és növekedése, valamint az immunrendszer között komplex és dinamikus. Számos faktor, többek között a tumort infiltráló immunsejtek, valamint egyéb környezeti tényezők is befolyásolhatják az immunterápiára adott választ.

Bár az immunterápia jelentős túlélési előnyt eredményez melanomában, az autoimmun mellékhatások, amelyek érinthetik a bőrt, a gastrointestinalis traktust, a pajzsmirigyet, a hypophysist, a tüdőt és bármelyik szervet, jelentős kihívással járnak a klinikai gyakorlatban.

Az csírvonalas genetikai mutációk erősen determinálják az immunhomeosztázist és magyarázatul szolgálhatnak arra, hogy ugyanazon gyógyszerrel miért különbözik az egyes pácienseknél előforduló autoimmun mellékhatások palettája. Teljes genom vizsgálatok több száz locust identifikáltak, amelyek több, mint 60 autoimmun mellékhatáshoz kapcsolódhatnak. A humán leukocita antigén (HLA) régióval, ami a hatos kromoszómán található, multiplex autoimmun betegségek hozhatók összefüggésbe. A II-es osztályú proteinek variációival, amelyek a B-sejtek, antigén prezentáló sejtek és aktivált T-sejtek által expresszálódnak, szintén autoimmun kórképek hozhatók összefüggésbe. Etnikai különbségek is ismeretesek, így a polimorfizmusokat klinikai vizsgálatok tervezésénél is figyelembe kell venni. Klinikai vizsgálatok irányulnak az immunterápia indukált autoimmun mellékhatások és a genetikai markerek kimutatására, amelyek sok eredményt mutatnak fel, az immunterápia indukálta pruritus pl. HLA allélekhez köthető, viszont fulmináns 1-es típusú diabetes esetében nem sikerült HLA alléllal összefüggésbe hozni a mellékhatást.

A genetikai kutatás mellett a mikrobiom, metabolom és a tumor mikrokörnyezetének kutatása is fontossággal bír ahhoz, hogy az autoimmun mellékhatásokkal kapcsolatos, a klinikumban is használható prediktív modell felállítható legyen.

10., Mi a véleménye, és hol látja a szerepét az immunterápiára nem reagáló betegek mikrobiótájának helyettesítését a kezelésre reagáló betegek mikrobiótájával?

Állatkísérleti eredményeket követően a National Cancer Institute 15 immunterápiában részesülő melanomás beteg bél mikrobióta transzplantációjának eredményeiről számolt be „Proof of concept” közleményében a Science 2021. februári számában. A vizsgálatban azt kívánták bizonyítani, hogy az immunterápiára pozitívan válaszoló betegek bélmikrobiótájának transzplantációja a rezisztens betegeknél terápiás előnyt produkálhat. A 15 betegből 6-nál érték el azt, hogy az immunterápia mellett a státusz stabilizálódott, egy esetben pedig parciális remisszió jelentkezett. Proteinek és metabolitok, biomarkerek analízisét, valamint mikrobiológiai elemzéseket is végeztek.

A kezdeti eredmények alapján további vizsgálatok szükségesek, hogy ez a terápiás stratégia korrekten értékelhető és a klinikumba is bevonható legyen.

11- 1L magasabb LDH szinttel bíró tumoros folyamatban inkább a kombinációs terápiát, vagy a monoterápiát preferálná?

Kézenfekvő lenne, hogy magas LDH szintnél a monoterápiánál hatékonyabb immunkombinációt javasoljunk, azonban a CheckMate-067 vizsgálat eredményeit is figyelembe véve ligand pozitivitás (Intézetünkben molekuláris onkoteam konszenzus alapján 5% alatti TPS értéknél immunkombinációt alkalmazunk) alapján differenciálunk. 5% alatti értéknél immunkombinációt adunk, tekintettel arra, hogy ezekben az esetekben a kombináció bizonyítottan hatékonyabb, mint a monoterápia.

Tisztelt Professor Asszony,

még egyszer köszönöm, hogy értékelte és védésre érdemesnek találta munkámat, kérdéseivel további innovatív gondolkodásra ösztönzött.

Budapest, 2023. augusztus 10.

Tisztelettel,

Prof.Dr. Liskay Gabriella