

LiszkayGabriella_31_22

ELŐRELÉPÉSEK MELANOMÁBAN

Liszkay Gabriella

MTA doktori értekezés



Magyar Tudományos Akadémia

Budapest

2022

LiskayGabriella_31_22

Tartalomjegyzék

1	RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	4
2	BEVEZETÉS.....	7
3	HÁTTÉR.....	8
3.1	Epidemiológia.....	8
3.2	Szövetteni paraméterek	9
3.2.1	Breslow daganatvastagság.....	9
3.2.2	Inváziós mélység (Clark level)	9
3.2.3	Növekedési fázis.....	10
3.2.4	Tumor mitotikus arány (TMR).....	10
3.2.5	Exulceráció	10
3.2.6	Regresszió	11
3.2.7	Tumort infiltráló limfociták (TIL)	11
3.2.8	Mikroszkópos satelliták.....	11
3.2.9	ÉR- és nyirokér invázió, perineurális terjedés.....	11
3.2.10	Domináns sejttípus	11
3.2.11	Benignus névusz maradványai.....	11
3.2.12	Sebszél	11
3.3	Molekuláris háttér	12
3.4	A melanoma immunológiai megközelítése	13
3.5	Őrszem nyirokcsomó biopszia	14
3.6	A melanoma gyógyszeres terápiája	15
3.6.1	Kemoterápia.....	16
3.6.2	Célzott terápia.....	17
3.6.3	Immunterápia	18
4	CÉLKITŰZÉSEK ÉS MÓDSZEREK	21
4.1	Hazai epidemiológiai adatok elemzése melanomában	21
4.1.1	Átfogó incidencia és mortalitás vizsgálat melanomában 2011-2019, országos epidemiológiai tanulmány	21
4.1.2	A mortalitás és incidencia arány országos retrospektív vizsgálata Magyarországon	22
4.1.3	A melanoma incidencia, mortalitás és a MIR értékek a Nemzeti Rákregiszter elemzésében Magyarországon	23
4.1.4	Prognosztikus paraméterek változása az újonnan diagnosztizált melanomák esetében az Országos Onkológiai Intézet betegeinél	24
4.2	Az őrszem nyirokcsomó státusz és a primer tumor BRAF és NRAS mutációjának jelentősége a melanoma prognózisában	24

4.2.1	Az őrszem nyirokcsomó biopszia klinikai értéke betegeinknél	25
4.2.2	A primer tumor BRAF és NRAS mutációjának prognosztikai és prediktív értéke, a sentinel nyirokcsomó státusszal összefüggésben	25
4.3	A target terápia hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata OEP/NEAK finanszírozott betegeinknél.....	27
4.3.1	Vemurafenib monoterápia	27
4.3.2	BRAF+MEK gátló (vemurafenib+cobimetinib, dabrafenib+trametinib) kombinációs terápia	28
4.4	Az ipilimumab terápia klinikai vizsgálatai	29
4.4.1	Az anti-CTLA-4 (ipilimumab) klinikai hatékonyságának és toxicitásának vizsgálata az OOI betegeinél	29
4.4.2	A 10 mg/tskg ipilimumab terápia hatékonysági és biztonságossági vizsgálata a 3 mg/tskg ipilimumab terápiával összehasonlítva, randomizált kettős vak, hármas fázisú multicentrikus vizsgálat	31
4.4.3	Az ipilimumab terápia klinikai biomarkereinek elemzése	33
4.4.4	Az ipilimumab terápia potenciális szövettani – tumort-infiltráló limfociták – biomarkerei	33
4.5	Az anti-PD1 terápia (pembrolizumab, nivolumab) a klinikai gyakorlatban	36
5	EREDMÉNYEK	38
5.1	Hazai epidemiológiai adatok elemzése melanómában	38
5.1.1	Átfogó incidencia és mortalitás vizsgálat melanómában (2011-2019, országos epidemiológiai tanulmány	38
5.1.2	A mortalitás és incidencia arány országos retrospektív vizsgálata Magyarországon	40
5.1.3	A melanoma incidencia, mortalitás és a MIR értékek a Nemzeti Rákregiszter elemzésében Magyarországon	45
5.1.4	Prognosztikus paraméterek változása az újonnan diagnosztizált melanomák esetében az Országos Onkológiai Intézet betegeinél	48
5.2	Az őrszem nyirokcsomó státusz és a primer tumor BRAF és NRAS mutációjának jelentősége a melanoma prognózisában.....	52
5.2.1	Az őrszem nyirokcsomó biopszia klinikai értéke betegeinknél	52
5.2.2	A primer tumor BRAF és NRAS mutációjának prognosztikai és prediktív értéke a setinel nyirokcsomó státusszal összefüggésben	55
5.3	A target terápia hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata OEP/NEAK finanszírozott betegeinknél.....	64
5.3.1	Vemurafenib monoterápia	64
5.3.2	BRAF+MEK gátló (vemurafenib+cobimetinib, dabrafenib+trametinib) kombinációs terápia	69
5.4	Az ipilimumab terápia klinikai vizsgálatai	77
5.4.1	Az anti-CTLA 4 (ipilimumab) klinikai hatékonyságának és toxicitásának vizsgálata az OOI betegeinél	77
5.4.2	A 10 mg/tskg ipilimumab terápia hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata 3 mg/tskg ipilimumab terápiával összehasonlítva, randomizált kettős vak hármas fázisú multicentrikus vizsgálat	79
5.4.3	Az ipilimumab terápia klinikai biomarkereinek elemzése	83
5.4.4	Az ipilimumab terápia potenciális szövettani – tumort infiltráló limfociták – biomarkerei	85
5.5	Az anti-PD1 terápia (pembrolizumab, nivolumab) a klinikai gyakorlatban	88
6	MEGBESZÉLÉS.....	96

LiszkayGabriella_31_22

7	IRODALOM.....	115
8	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	127
9	PUBLIKÁCIÓK	128

1 Rövidítések jegyzéke

AEC	Absolute Eosinophil Count (abszolút eozinofil szám)
AJCC	American Joint Committee on Cancer (Amerikai Rákellenes Társaság)
ALC	Absolute Lymphocyte Count (abszolút limfocitaszám)
ALM	Acral lentiginous melanoma (acrolentiginózus melanoma,
ANC	Absolute Neutrophil Count (abszolút neutrofil szám)
BNO	Betegségek Nemzetközi Osztályozása
BORR	Best Overall Response Rate (legjobb terápiás válaszarány)
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (v-raf rágsáló sarcoma virális onkogén homológ B1)
CDK4	Cyclin-dependent kinase 4 (ciklin dependens kináz 4)
CDKN2A	Cyclin Dependent Kinase inhibitor 2a (ciklin dependens kináz gátló 2a)
CI	Confidence interval (konfidencia intervallum)
CPK	Creatine PhosphoKinase (kreatin-foszfokináz)
CR	Complete Remission (komplett remisszió)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Advers Events (nemkívánatos események terminológiai kritériumai)
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (citotoxikus T-limfocitához kötött protein 4)
D+T	Dabrafenib+Trametinib terápia
DCR	Disease Control Rate (betegségkontroll arány)
DeCOG	German Dermatologic Cooperative Oncology Group (Német Bőrgyógyász-onkológus Kooperatív Csoport)
DMFS	Distant Metastasis-Free Survival (távoli metasztázismentes túlélés)
DNS	Dezoxiribonukleinsav
DSS	Disease-Specific Survival (betegség-specifikus túlélés)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ELR	Eosinophil to Lymphocyte Ratio (eozinofil limfocita arány)
EMA	European Medicines Agency (Európai Gyógyszerügynökség)
EMMI	Emberi Erőforrások Minisztériuma
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire (Európai Életminőség-5 Dimenziós Kérdőív)

LiszkayGabriella_31_22

ERK	Extracellular-signal-Regulated Kinase (extracelluláris szignál regulált kináz)
ESP	European Standard Population (európai standard populáció)
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate (vérséjtsüllyedés)
FDA	Food and Drug Administration (Amerikai Élelmiszer és Gyógyszerfelügyeleti Hivatal)
GNA11	Guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-11 (Guanin nukleotid kötő protein alfa-11 alegység)
GNAQ	G protein subunit Alpha Q (G fehérje alfa q alegység)
HE	Health Expenditure (egészségügyi kiadások)
HER-2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humán epidermális növekedési faktor receptor 2)
HR	Hazard Ratio (kockázati arány)
IARC	International Agency for Research on Cancer (Nemzetközi Rákkutató Ügynökség)
ir	Immune Related (immunrendszerhez köthető)
irRC	Immun-Related Response Criteria (immunrendszerhez köthető válaszkritériumok)
KSH	Központi Statisztikai Hivatal
LAG-3	Lymphocyte-Activation-Gene-3 (limfocita aktivációs gén 3)
LDH	laktát-dehidrogenáz
LMM:	Lentigo Maligna Melanoma
MAPK	Mitogén Aktivált Protein Kináz
MEK	MAPK/ERK kináz
MIR	Mortality-to-Incidence Ratio (mortalitás incidencia arány)
MSLT-II	Melanoma Sentinel Lymph node Trial II (Melanoma Sentinel Nyirokcsomó Tanulmány II.)
NEAK	Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő
NF-1	NeuroFibromin-1
NK-sejt	Natural Killer cell (természetes ölősejt)
NLR	Neutrophil to lymphocyte ratio (neutrofil/limfocita arány)
NM	Nodularis Melanoma
NRAS	Neuroblastoma ras
OOI	Országos Onkológiai Intézet
ORR	Objective Response Rate (objektív terápia válasz)

LiszkayGabriella_31_22

OS	Overall Survival (teljes túlélés)
PCR	Polymerase Chain Reaction (polimeráz láncreakció)
PD:	Progressive Disease (progresszív betegség)
PD-1:	programmed cell death protein 1 (programozott sejthalál fehérje-1)
PD-L1:	programmed cell death-ligand 1 (programozott sejthalál ligandum-1)
PFS:	Progression Free Survival (progressziómentes túlélés)
PR:	partial remission (részleges remisszió)
RAMM	„Real-world retrospective Analysis on the Melanoma Management” (A melanoma ellátás valós retrospektív vizsgálata)
RECIST:	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RR:	Relatív Rizikó Response Rate (terápiás válaszarány)
SD:	Stabile Disease (stabil betegség)
SLNB	Sentinel Lymph Node Biopsy (őrszem nyirokcsomó biopszia)
SSM	Superficial Spreading Melanoma (superficialisan terjedő melanoma)
TAJ	Társadalombiztosítási Azonosító Jel
TCGA	The Cancer Genom Atlas (Rák genom atlasz)
TIL	Tumor-Infiltrating Lymphocytes (tumort infiltráló limfociták)
TMR	Tumor Mitotikus Ráta
TNM	TNM Classification of malignant tumors – Tumor/Node/Metastasis (TNM osztályozás malignus tumorokban – Tumor/Nyirokcsomó/Metasztázis)
UV	ultraviolet (ultraibolya)
V+C	Vemurafenib+Cobimetinib
WHO	World Health Organisation (Egészségügyi Világszervezet)

2 Bevezetés

- A melanoma a világ fehérbőrű népességének megbetegedése, évente több tízezer ember halálát okozza. Korai stádiumban felfedezve sebészi eltávolítással maradéktalanul meggyógyítható, azonban a vastagabb daganatok áttétképző potenciálja magas. Előfordulási gyakorisága a legtöbb országban növekszik, bár ez a tendencia országonként és földrajzi elhelyezkedés szerint különböző. A prevenció eredményességét jelzi, hogy míg az 1960-as években a diagnosztizált esetek 2/3-a halállal végződött, addig napjainkban ez az arány nem éri el a 15-20%-ot. A primer és szekunder prevenció akkor lehet eredményes melanomában, ha ismerjük és folyamatosan elemezzük az incidencia és mortalitás jellemzőit, valamint a prognózist meghatározó adatokat.
- Az egyik legfontosabb prognosztikus faktor a Breslow daganatvastagság mellett az 1990-es években Morton által kidolgozott őrszem, sentinel nyirokcsomó biopszia eredménye, amit az is mutat, hogy beépült az American Joint Committee on Cancer (AJCC) stádiumbeosztásába is. Az őrszem nyirokcsomó biopszia szerepe és terápiás konzekvenciája az elmúlt évtizedekben folyamatosan változott, de a sentinel nyirokcsomó státusz prognosztikai értéke nem csökkent.
- A melanoma molekuláris patológiájának feltérképezése nemcsak a terápia szempontjából alapvető jelentőségű, de a mutációs státusz a prognózis pontosabb meghatározásához is hozzájárulhat.
- 2011-ig nem állt rendelkezésre túlélést meghosszabbító terápia melanomában. Az előrehaladott betegségben az egyéves túlélés 25% volt. A betegség molekuláris hátterének és immunológiájának a megismerése azonban innovatív kezelési módok, target- és immunterápiák bevezetését eredményezte, amelyek alkalmazásával akár 6 év medián túlélés is elérhető. A gyógyszerek befogadását eredményes klinikai vizsgálatok előzték meg, a befogadást követően pedig a „real-life” adatok szolgáltatottak információkat a különböző terápiák klinikai értékének vonatkozásában.

Az értekezés a melanoma epidemiológiáját, prognosztikus és prediktív faktorait, az innovatív terápiák szerepét értékeli saját kutatások alapján.

3 Háttér

3.1 Epidemiológia

A kután melanoma incidenciája a legtöbb fehérbőrű populáció lakta területen, országonként és földrajzi elhelyezkedés szerint különbözően növekvő tendenciát mutatott az utóbbi évtizedekben. A gyakoriság növekedése a sztratoszféra ózon depléciója következtében kialakult megváltozott összetételű ultraibolya (UV – ultraviolet) sugarak káros hatásával, illetve az emberek életmódbeli változásaival, a túlzásba vitt napozással, a felfokozott „outdoor” aktivitással magyarázható. Nem elhanyagolható a különösen fiataloknál széles körben használt arteficiális napágyak negatív hatása sem. Az ózonréteg elvékonyodása során a földfelszínre nagyobb arányban kerül az UVB sugárzás, azonban ismert az UVA sugarak káros hatása is. Az ózon depléció az 1970-es évektől észlelt jelenség, melynek során a sztratoszférában évtizedenként 4%-os folyamatos ózoncsökkenés jelentkezik. A Föld pólusai fölötti ózon depléció, ismert nevén az ózonlyuknak nevezett ózonréteg károsodás észlelhető. Ez utóbbi a legkedvezőtlenebbül Ausztráliát, Oroszországot és Kanadát érinti [18]. Az ózon (3 atomos oxigénmolekula) az oxigénmolekulák és az UV sugarak kölcsönhatása következményként alakul ki. Az ózonréteg elvékonyodásában a különböző spray-k klorid és bromid atomjai játszanak szerepet. 1992-től nemzetközi egyezmény, a Montreal Protokoll megtiltotta ezen káros hajtógázok használatát, de az ózonréteg regenerációja napjainktól számítva még mintegy 50 évet igényel [123].

A melanoma incidenciája évente 3-8%-os növekedést mutatott az elmúlt évtizedekben. Az Amerikai Egyesült Államokban 1973-ban 7,5/100.000 lakos volt a korstandardizált incidencia, 2002-re pedig 21,9/100.000 lakosra növekedett.

Ezt a 200%-os növekedést is meghaladta az 50 évnél idősebb férfiaknál az új esetek száma. Habár az incidencia növekedése elsősorban a jó prognózisú, vékonyabb tumorokhoz köthető, sajnálatos módon azonban a vastag daganatok előfordulási gyakorisága sok országban változatlan [32].

Ausztrál adatok szerint fiatalok körében nem növekszik a betegség gyakorisága, 75 évnél idősebb férfiaknál azonban változatlan a növekvő tendencia.

Egy hozzávetőleg 50 évet felölelő tanulmány (1953-1998) arra az eredményre jutott, hogy magasabb a gyakoriság Európa északi országaiban, alacsonyabbak Dél-Európában. Ez a jó gazdasági helyzetben lévő skandináv államok világos bőrű lakosságának kedvelt

mediterrán nyaralásaival, a délebben fekvő országok tradicionális fényvédelmével, valamint pigmentált bőrtípusával magyarázható [29].

Magyarországon 1999 óta, 2001-től ellenőrzött adatokkal működik Nemzeti Rákregiszter az Országos Onkológiai Intézetben (OOI), amelynek adatai alapján az incidencia folyamatosan növekedett Magyarországon, a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adatok azonban arra utalnak, hogy a halálozás növekedése ezzel nem párhuzamos.

A melanoma halálozás szintén növekvő tendenciát mutatott a legtöbb országban, de kisebb mértékben, mint az incidencia. Az Amerikai Egyesült Államokban 1973-ban 2,2/100.000 lakos értéket találtak, 2002-ben pedig ez az arány 2,9-re növekedett.

A halálozás növekvő tendenciája az 1990-es évek óta megváltozott, a fiatalabb korosztályokban, különösen nőknél csökkenés jelentkezett. A világon a legmagasabb halálozást Új-Zélandon, Ausztráliában, Norvégiában és Dél-Afrikában jelentették, férfiaknál magasabb arányban, mint nőknél.

3.2 Szövetteni paraméterek

A primer melanoma szövetteni vizsgálata számos prognosztikai faktort eredményez. A korrekt patológiai vizsgálat alapvető fontosságú a betegség managementjében, azonban még gyakorlott patológus esetében sem lehet kizárni szubjektív tényezőket.

3.2.1 Breslow daganatvastagság

A melanoma egyik legfontosabb prognosztikai faktora. A jelenlegi ajánlások szerint a milliméterben mért daganatvastagságot ezredmilliméter pontosságig kell megadni. A vastagságot az epidermisz granuláris rétegétől a tumor legmélyebb pontjáig kell megmérni, exulcerált tumoroknál a kifeléyesedés alapjától szükséges a mérés, amit okuláris mikrométerrel kell kivitelezni.

3.2.2 Inváziós mélység (Clark level)

Jelenleg már nem része a stádiumbeosztásnak.

Clark I.: In situ, nem invazív tumort jelent a radiális növekedési fázis első szakasza, ami csak az epidermiszt érinti.

Clark II.: A tumorsejtek a papilláris dermiszt érintik, de nem töltik ki. Legtöbbször horizontális növekedési fázist jeleznek. Ha csak kevés tumorsejt érinti a papilláris területet, mikroinvazív tumor definícióját kell felállítani.

Clark III.: A tumorsejtek kitöltik a papilláris dermiszt, vertikális növekedési fázis, tumorigén viselkedés jeleként.

Clark IV.: Az invazív tumor infiltrálja a retikuláris dermiszt, vertikális növekedési fázisban.

Clark V.: Igen előrehaladott melanoma, a vertikális növekedési fázisban a szubkután zsírszövet is érintett.

3.2.3 Növekedési fázis

Nagyon fontos prognosztikai faktor, ami a tumor metasztatikus kapacitására utal.

Horizontális növekedési fázisban az invazív komponens egyes sejtekből vagy kevesebb, mint 10-15 tumorsejtből áll. A dermiszben a tumorsejtek hálózata kisebb kiterjedésű, mint az epidermiszben. Fontos jellemzője, hogy a dermális komponensben nem található mitózis. Vertikális növekedési fázisban a tumorsejtek hálózata kiterjedtebb a dermiszben mint epidermálisan, különbözik a sejtek morfológiája és a mitózisok száma is.

3.2.4 Tumor mitotikus arány (TMR)

A tumor mitotikus aktivitása sok tanulmányban a legfontosabb független prognosztikai faktorok között van. A 6 mitózis/mm²-t meghaladó értékű TMR metasztázis képződés szempontjából magas rizikójúnak számít [94;112].

A 2009-es TNM Klasszifikációban (TNM Classification of malignant tumors – Tumor/Node/Metastasis) hangsúlyt kapott a mitózisszám [15].

3.2.5 Exulceráció

A 6 mm-nél nagyobb átmérőjű kifeléyesedés esetében a nyirokcsomó metasztázis képződés valószínűsége megnövekszik. A primer tumor exulcerációja a 2002-es TNM klasszifikáció része lett, mint a prognózist negatívan befolyásoló faktor [111]. A trauma okozta kifeléyesedéstől való elkülönítés nem mindig könnyű.

3.2.6 Regresszió

A regressziós jelenségek melanomában gyakoriak, prognosztikus jelentősége a kiterjedt, 75%-ot meghaladó regressziónak lehet [23], diagnózisa szemikvantitatív analízissel történik. Szövettanilag a regressziót korai, intermedier vagy késői fázisba soroljuk, komplett remisszió is előfordul, ilyenkor metasztázis, elsősorban regionális metasztázis jelenléte alapján következtethetünk a regresszív primer tumorra.

3.2.7 Tumort infiltráló limfociták (TIL)

A TIL jelenlétét független pozitív prognosztikus faktornak tartják [16;19]. Három kategóriát különböztetnek meg, „TIL absent” esetében vagy nincsenek jelen a limfociták, vagy nem infiltrálják a tumort. Ha csak fokálisan, vagy a tumor egy részét érintik „TIL non-brisk”, ha diffúz limfoid sejt infiltráció van jelen „TIL-brisk” kategóriát állíthatunk fel.

3.2.8 Mikroszkópos satelliták

A 0,05 mm-nél nagyobb, a primer tumort övező 2 cm-es távolságon belüli satellitákat tartjuk mikroszkópikus satellitáknak, amelyeknek nincs direkt kapcsolatuk a primer tumorral. A 2002-es TNM Klasszifikáció lokális metasztázisnak tartja, a legújabb, 8. kiadású AJCC Staging alapján satelliták jelenlétében III-as stádiumba sorolják a betegséget [56].

3.2.9 Ér- és nyirokér invázió, perineurális terjedés

Feltétlenül jelezni kell a szövettani leletben, vizsgálatánál ajánlott sorozatmetszet és immunhisztokémia alkalmazása is.

3.2.10 Domináns sejtípus

Az orsósejtes és dezmoplasztikus melanomák prognózisa jobb, mint a kis- vagy epitheloid sejtes tumoroké, de ezek prognosztikus értéke nem egyértelmű.

3.2.11 Benignus névusz maradványai

Feltüntetése elsősorban epidemiológiai szempontból fontos. Diagnosztikus nehézségek kissejtes, alacsony mitotikus aktivitású melanomák és névuszok elkülönítésénél léphetnek fel, ahol immunhisztokémiai vizsgálatok sem vezetnek közelebb a diagnózisokhoz, sorozatmetszetek során pontosabb mitotikus aktivitás térképezhető fel.

3.2.12 Sebszél

A mikroszkópos vizsgálat során meg kell adni a bazális és laterális biztonsági sávot a szükséges sebészi komplettáláshoz.

3.3 Molekuláris háttér

A melanoma kialakulása molekuláris és immunológiai mechanizmusokhoz köthető.

A The Cancer Genom Atlas (TCGA) alapján a melanoma mutációk szerint négy csoportba sorolható: BRAF, NRAS, NF-1 (neurofibromin-1) és hármadvad típus [20].

A terápia szempontjából az UV indukált melanomáknál gyakran előforduló BRAF mutáció jelenléte a meghatározó. A BRAF enzim egy szerin-treonin protein kináz, a mitogén aktivált protein kináz (MAPK) jelátviteli úton fejt ki hatását. Receptoron keresztül létrejövő stimulációnál a RAS aktiválja a RAF kinázt, ami a MEK, ezt követően az ERK kináz aktivációjához vezet, meghatározva a transzkripciós és transzlációs folyamatokat. BRAF mutáció esetén külső faktoroktól független kontrollálatlan sejtproliferáció alakul ki apoptózis rezisztencia és tumor angiogenezis aktiváció mellett. A BRAF mutáció 40-60%-ban fordul elő kután, mintegy 20%-ban akrális melanomában (90% V600E, 8% V600K). A BRAF mutáció prognosztikai értéke nem egyértelmű. A nyálkahártyai melanomákban előforduló BRAF mutáció aránya kevesebb, mint 1% [54;92;7].

Okuláris melanomában BRAF mutáció nem fordul elő.

BRAF mutáció egyéb tumorokban is megjelenhet, többek között papilláris pajzsmirigy karcinómában, ovárium tumorokban, kolorektális rákban is kimutatták 10-40%-ban.

A MAPK jelátviteli út következő gyakori hibája a 20%-ban előforduló NRAS mutáció, ami a BRAF mutációt követő leggyakoribb molekuláris eltérés melanomában. Terápiás jelentősége jelenleg csekély, prognózis szempontjából általában rosszabb csoportba sorolják az NRAS, mint a BRAF mutáns melanomákat [101].

A nem UV-indukált – akrolentiginózus és nyálkahártyai melanomákban – gyakori, 20-30% a melanocita funkcióban szerepet játszó KIT-gén mutációja.

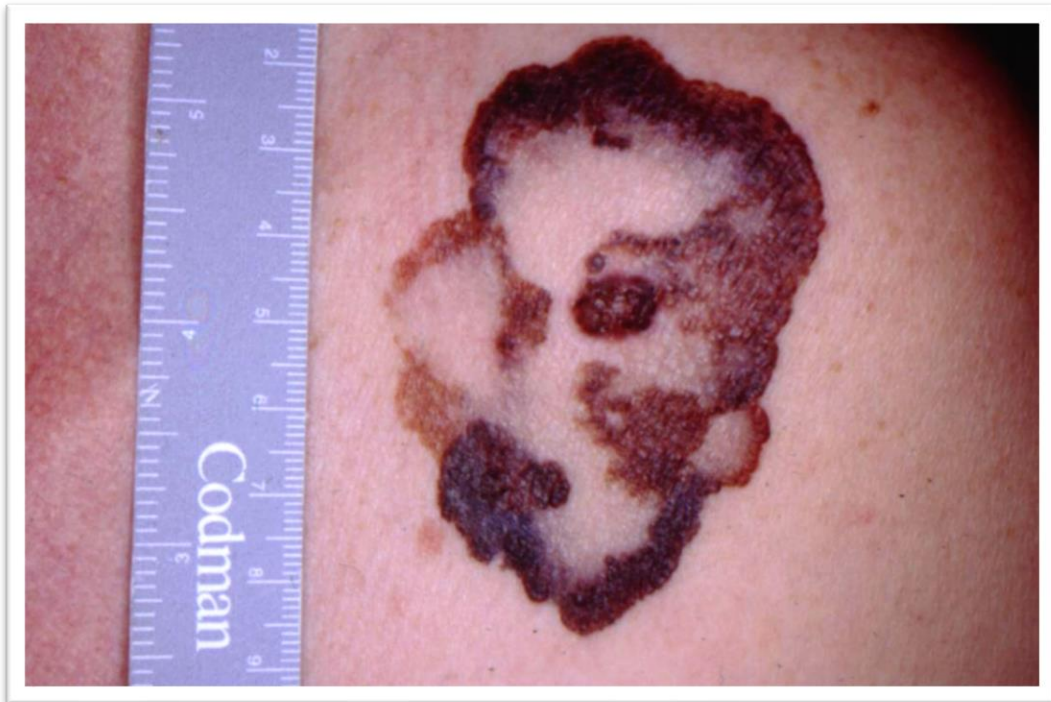
Uveális melanomában 80-90%-ban van GNAQ (G fehérje alfa Q alegység) és GNA11 (guanin nukleotid-kötő protein alfa-11) mutáció, de ezek nem képeznek terápiás targetet.

Az NF-1 funkcióvesztő mutáció idősebb embereknél fordul elő, rosszabb prognózissal jár és megjelenhet BRAF és NRAS mutációval együtt is [100].

Familiáris melanomában az esetek mintegy felénél CDKN2A, illetve CDK4 csírasejtes mutáció fordul elő.

3.4 A melanoma immunológiai megközelítése

A melanomát kísérletes és klinikai adatok alapján hosszú idő óta immunogén tumorként tartják számon. A primer tumorok legalább 30%-ában [87] fordulnak elő spontán regressziós jelenségek, de – ritkábban ugyan – daganatáttéteknél is ismert, hogy terápia hiányában is bekövetkezhet spontán remisszió (1. kép).



1. kép: 7 cm legnagyobb átmérőjű kiterjedt regressziós jelenségeket mutató melanoma, az anamnézis alapján 10 éve folyamatosan növekedett. (Az OOI fotóarchívumából.)

A tumort infiltráló limfociták jelenléte jó prognózisra utal, a TIL-ből izolálható CD4+ és CD8+ immunsejtek képesek a daganatsejtek elpusztítására [77;30].

Az immunterápiás próbálkozások, amelyek az immunválasz felerősítését és az immuntolerancia legyőzését célozzák, számos eredményhez vezettek az elmúlt évtizedekben. Az interferon-alfa antitumor és anti-angiogén hatásmechanizmus által adjuváns terápiaként a klinikai gyakorlatban Magyarországon is elfogadott hatékony kezelési módzat volt.

Szintén eredményesnek bizonyult az interleukin-2 terápia előrehaladott melanomában, amit főképp az Amerikai Egyesült Államokban használtak; hatását a T-limfocitákon, a természetes ölősejteken (NK, natural killer cells) és a makrofágokon keresztül fejti ki.

Az immunrendszer és a daganatok kapcsolata komplex. Nemcsak a daganatok megsemmisítésében játszik szerepet az immunrendszer, hanem tumor protektív funkciót is betölthet [89]; elősegítheti a genetikai instabilitást, immunmediátorokon keresztül tumorsejt proliferációt hozhat létre, sőt kedvezhet a metasztázis képződésnek is.

Bár a melanoma immunológiáját évtizedeken keresztül tanulmányozták, kutatásokban aktív és passzív immunterápiás módszereket vizsgáltak, igazi áttörést az immunellenőrzési pontok (immun-checkpoints) gátlóinak megismerése, az immunválasz „akadálymentesítése” jelentett [79], aminek következtében túlélést meghosszabbító terápiaik – anti-CTLA-4 (anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), anti-PD1 (anti-programmed cell death protein 1), ill. ezek kombinációi – kerültek bevezetésre. A T-limfociták immunellenőrzési pontjai a normál szövetek védelmét biztosítják autoimmun folyamatok ellen, azonban ez a mechanizmus ahhoz vezet, hogy a gátolt immunsejtek nem tudnak fellépni a daganatok ellen sem. Az immunellenőrzési pontokon ható gyógyszerek a T-limfociták aktivitását állítják helyre, ezáltal hatékony tumorválaszt eredményeznek. A terápiai eredmények mellett azonban esetenként súlyos autoimmun mellékhatásokkal is számolni kell.

3.5 Órszem nyirokcsomó biopszia

A Morton által 1992-ben kidolgozott órszem nyirokcsomó biopszia melanomában a nyirokrégió ellátás (elektív blokkdisszekció kontra „wait and see” megközelítés) több évtizedes vitájában vezetett döntésre. A minimál-invazív sebészeti beavatkozás I-II-es stádiumú melanomában az első drenáló nyirokcsomó/k eltávolítását jelenti. Ezt követően a nyirokcsomó/k sorozatmetszetben kerülnek szövettani vizsgálatra. A sentinel nyirokcsomó daganatos érintettsége a betegséget III-as stádiumba sorolja, meghatározva ezzel a prognózist és a további ellátást. A metasztatikus órszem nyirokcsomó a túlélés legfontosabb prediktora [96].

Az SLNB jelenleg I/B-II-es stádiumban indikált. Megfontolható a beavatkozás lokális recidíva és in transit metasztázis esetén is tumormentes betegnél, pontos staging és adekvát adjuváns terápia céljából. A biopsziát megelőzően Tc-99m izotópot, illetve patentkék

festéket adnak a tumor vagy az excízió biopszia hege köré, ennek segítségével feltérképezhető az őrszem nyirokcsomó jelenléte.

A gyakorlatban a primer tumor keskeny kimetszését követően komplettáló reoperációval együtt ideális a beavatkozást elvégezni. A beavatkozás szövődésményei 5-10%-ra tehetők, amelyek szignifikánsan kedvezőbbek, mint a terápia nyirokcsomó disszekció által okozott komplikációk.

Az őrszem nyirokcsomók pozitívására ismert prediktív faktorok többek között a daganatvastagság, kisebb mértékben a Clark érték, mitózisszám, exulceráció, limfovaszkuláris invázió [83]. Pozitív őrszem nyirokcsomók esetében hosszabb ideig komplettáló blokkdisszekció elvégzését írta elő a protokoll, azonban az MSLT-II (Melanom Sentinel Lymph node Trial II) prospektív randomizált vizsgálat és a DeCOG (German Dermatologic Cooperative Oncology Group) [96;82] eredményei alapján a komplettáló nyirokcsomó blokkdisszekció a túlélést nem befolyásolta. Ennek megfelelően az aktuális guideline-ok a komplettáló blokkdisszekciót rutinszerűen nem írják elő. Egyéb prognosztikus faktorokat, a további terápia konzekvenciákat és a beteg életkorát, biológiai állapotát, komorbiditásait figyelembe véve kell dönteni multidiszciplináris onkoteam irányításával a blokkdisszekció indikációjáról.

3.6 A melanoma gyógyszeres terápiája

2011-ig az előrehaladott melanoma terápiája nem követte az onkológia egyéb területein, más tumorok esetében bekövetkezett forradalmi változásokat. A kezelésben szinte egyetlen lehetőség a dakarbazin kemoterápia, illetve a dakarbazin tartalmú kombinációk voltak. A molekuláris patológia és az immunológia területén megjelent előrelépések azonban gyökeres változást hoztak az addig terápia rezisztens betegségben (*1 táblázat*). A korábbi 6 hónapos medián túlélés helyett akár 6 éves (!) medián túlélés is elérhető melanomában [66].

1. táblázat: Az előrehaladott melanoma gyógyszerei az FDA (US Food and Drug Administration, Amerikai Élelmiszer és Gyógyszerfelügyeleti Hivatal) befogadás időpontjával

Év	Hatóanyag
1975	dakarbazin
1999	IL-2
2011	ipilimumab
	vemurafenib
2013	dabrafenib
	trametinib
2014	pembrolizumab
	nivolumab
	dabrafenib+trametinib kombináció
2015	T-Vec
	ipilimumab+nivolumab kombináció
	cobimetinib+vemurafenib kombináció
2018	encorafenib+binimetinib kombináció
2020	vemurafenib+cobimetinib+atezolizumab kombináció
2022	tebentafusp (okuláris melanomában)
	nivolumab+relatlimab kombináció

3.6.1 Kemoterápia

A kemoterápia jelenleg palliatív indikációban túlnyomó részt többedvonalban kerül alkalmazásra a melanoma kezelésében. Az FDA 1975-ben törzskönyvezte a dakarbazint (DTIC, imidazol carboxamid), ami 10-15%-os terápiás választ eredményez, de tanulmányok eredményei alapján a túlélést nem hosszabbítja meg. Cerebrális és hepatikus metasztázisban a dakarbazin hatástalan, jobb penetrációja, illetve metabolizmusa miatt temozolomid (3, 4 dihidro-3 metil-4-oxoimidazo-1,2,3,5 tetrazin-8-karboxamid) adható. Ellenjavallatok vagy hatástalanság esetén platina származékok, nitrozoureák, illetve taxán, paclitaxel adható. Polikemoterápia alkalmazása valamelyest fokozhatja a terápiás válaszarányt, azonban a túlélést ezzel sem növelhetjük, viszont a mellékhatások aránya megnövekszik. Leggyakrabban alkalmazott sémák a BOLD séma (Bleomycin, Carmustine, Dakarbazin, Vincristin), valamint a PBD kombináció (platidiam, BiCNU, dakarbazin) [81].

Napjainkban is alkalmazzuk a kemoterápiát okuláris melanomában izolált hepatikus metasztázisoknál, tekintettel arra, hogy az okuláris melanoma az innovatív terápiák birtokában is szinte terápiaerezisztens, a legújabban befogadott tebentafusp immunterápia terápiás eredményei is szerények, messze elmaradnak a kután melanomában elérhető terápiás sikerektől. Az okuláris melanomában 90%-ban előforduló intrahepatikus metasztázisokban intraarteriális kemoterápia kis dózisok alkalmazásával, kevés mellékhatással túlélési előnyt biztosít [74;104].

Az elektrokemoterápia, amit általában bleomycin, ritkábban cisplatin alkalmazásával kivitelezett eljárás, mintegy 80%-os remissziós rátát eredményez. A kután, szubkután metasztázisokba, vagy irrezekábilis primer tumorokba helyezett elektródákon keresztül leadott elektromos impulzus elősegíti a tumorsejtek permeabilitását, ezáltal megnövekszik a daganatsejtek citosztatikum koncentrációja, fokozva a citotoxicitást [103].

3.6.2 Célzott terápia

A daganatok kulcsfontosságú molekuláris hibáit célbavevő target terápia elsőként 1999-ben került bevezetésre HER-2 pozitív emlőrákban, majd az ABL gátló imatinib mieloid leukémiában. Ezt követően exponenciális fejlődés indult a célzott terápiák vonatkozásában, viszont melanomában 2011-ig kellett várni erre a terápiás modalításra. A vemurafenib volt az első BRAF-kináz inhibitor, ami a BRIM-3, III-as fázisú klinikai vizsgálatban bizonyította hatékonyságát dakarbazinnal összehasonlítva 675 kezeletlen, előrehaladott melanomában szenvedő betegnél. Az objektív tumorválasz vemurafenib terápiánál 48%, dakarbazinnál 5,5% volt. A progressziómentes túlélés (PFS – progression free survival) 5,3 hónap volt vemurafenibnél, mindössze 1,6 hónap dakarbazin terápiánál [22].

A BREAK-2 és BREAK-3 eredményes klinikai vizsgálatokat követően 2013-ban megjelent az előrehaladott melanoma terápiájában a következő BRAF-kináz inhibitor, a dabrafenib, ami a vemurafenibhez hasonlóan hatékony volt, a terápia 5,1 hónapos PFS-t, 50%-os terápiás választ eredményezett [64].

Bár a BRAF-kináz inhibitor terápia prompt jelentkező magas terápiás választ eredményezett, mintegy 6 hónapos medián időtartam után kifejlődött rezisztencia legyőzésére a későbbiekben a MAPK jelátviteli út reaktivációját blokkoló MEK inhibitorok kerültek bevezetésre kombinációs terápia részeként. A rezisztencia kialakulásáért ugyan nemcsak a MAPK jelátviteli út kompenzatórikus mechanizmusai, hanem egyéb jelátviteli utak szerepe is közrejátszik, a BRAF+MEK kombinációs terápiával további túlélési előny

érhető el. 2015-ben került FDA törzskönyvezésre az első kombináció, a vemurafenib+cobimetinib (V+C) a coBRIM III-as fázisú klinikai vizsgálat eredményei alapján. A tanulmányban 495 beteget randomizáltak két karra. Az egyik karon vemurafenib+cobimetinib kombinációt, a másik karon pedig vemurafenib monoterápiát kaptak a betegek. A kombinációs kar 9,9 hónapos medián PFS értéke statisztikailag igazolhatóan jobb volt a vemurafenib csoport 6,2 hónapos PFS értékénél. Magasabb volt az ORR (Objektive Response Rate – objektív terápiás válaszarány) is kombinációnál, 70%, ami vemurafenib monoterápiánál 50% volt. Hosszabb követéssel a medián PFS 12,3 hónapnak, az OS 22,3 hónapnak bizonyult [8;84].

A COMBI-v és a COMBI-d vizsgálatokban a dabrafenib+trametinib (D+T) kombinációt hasonlították össze vemurafenib, illetve dabrafenib monoterápiával. A terápiás válasz és a túlélési eredmények hasonlóak voltak a coBRIM studyban elért eredményekhez [106;90].

A legkedvezőbb túlélési eredményeket és mellékhatás profilt a COLUMBUS vizsgálatban encorafenib+binimetinib terápiával érték el, az elért PFS 14,9 hónap volt. Az Országos Onkológiai Intézet Magyarországon nagy betegszámmal szerepelt a vizsgálatban, viszont jelenleg Magyarországon ez a terápia nem áll rendelkezésre [34;35;57;58].

A target terápiák hatékony túlélést meghosszabbító kezelési módok melomában is, azonban mellékhatásaik kihívást jelentenek a gyakorlatban. A mellékhatás spektrum más, mint ami kemoterápiánál ismert volt, a csontvelő depresszió ritka, azonban gyakori a bőrkiütés, fényérzékenység, láz, arthralgia, diarrhoea, másodlagos bőrtumorok, laphámrák, basalioma, sőt másodlagos, túlnyomó részt NRAS pozitív melanoma, illetve belszervi tumorok kialakulásáról is beszámoltak. Számolni kell a QTc-szakasz megnyúlásával, illetve szerózus retinopátiával is, egyéb laboratóriumi és klinikai tünetek mellett. A kombinációs terápia a monoterápiához képest csökkenti a másodlagos bőrtumorok gyakoriságát a monoterápiához képest. A különböző kombinációk mellett eltérő frekvenciával jelentkeznek a mellékhatások. Vemurafenib+cobimetinibnél elsősorban fényérzékenység és bőrtünetek, dabrafenib+trametinib kezelésnél pedig láz jelentkezhet gyakrabban. A BRAF-gátlók fokozzák a sugárterápia mellékhatásait is.

3.6.3 Immunterápia

A melanoma volt az első tumorfajta, ahol immunellenőrzési pont gátló kezelés eredményesen került alkalmazásra, azóta azonban szinte valamennyi daganatnál vizsgálták és eredményesen használták az immunterápiát.

2011-ben került FDA majd EMA (European Medicines Agency – Európai Gyógyszerügynökség) befogadásra az anti-CTLA-4 terápia melanómában, a CTLA-4 receptorra ható monoklonális antitest, az ipilimumab. A T-sejtek aktivitásának helyreállításával fokozódik a tumorválasz, ezzel egyidejűleg azonban autoimmun mellékhatások is jelentkezhetnek. A törzskönyvezéshez vezető vizsgálatban a betegek három karon kapták a kezelést; háromhetente ipilimumab monoterápiát vagy gp-100 vakcinával kombinálva az ipilimumabot, illetve gp-100 monoterápiát alkalmaztak. Az ipilimumab csoportok 10 hónapos medián túlélése szignifikánsan ($p=0,003$) különbözött a gp-100 karon leírt 6,4 hónaptól. A terápia legfőbb előnye a kezelésre reagáló betegeknél elért hosszú túlélés, ami a kezelték 20%-ában jelentkezik 3 éves platóval. Autoimmun mellékhatások széles spektrumban jelentkeztek, egyebek mellett colitis, bőrkiütés, hypophysitis, thyreoiditis, 10-15%-ban Grade 3-4 fokozatban, 1-2%-ban halálhoz vezető mellékhatások is előfordultak [4].

Hasonló hatásmechanizmussal, de magasabb terápiás válasszal és kevesebb mellékhatással alkalmazható terápia a PD-1 gátló immunterápia, ami szintén checkpoint inhibitor. 2014-ben került FDA és EMA befogadásra a nivolumab és pembrolizumab anti-PD1 terápia sikeres klinikai vizsgálatok eredményeit követően.

A nivolumab humán monoklonális PD-1 gátló, ami a PD-1 receptor és a ligand (PD-L1, PD-L2) kapcsolódását blokkolja, ezáltal a T-sejt funkció helyreáll. A nivolumabot dakarbazinnal összehasonlítva a CheckMate-066 vizsgálatban 40%-os terápiás választ érték el a dakarbazin 14%-os válaszarányával szemben.

5 éves követéssel nivolumabnál a betegek 39%-a, dakarbazinnál 17%-a volt életben a randomizáltak közül [107].

A pembrolizumabot ipilimumabbal a KEYNOTE-006 vizsgálatban hasonlították össze, a betegek 66%-a kapta első vonalban a kezelést. Egy évnél a túlélés pembrolizumabnál mintegy 70% volt, ipilimumab terápiánál pedig 55%. A medián PFS is szignifikánsan kedvezőbb volt az anti-PD1 terápiánál (5,5 hónap vs. 2,8 hónap).

Pembrolizumabnál a magas fokozatú (Grade 3-5) autoimmun mellékhatások 10-13%-ban, ipilimumab terápiánál 20%-ban fordultak elő [108;109].

A KEYNOTE-001 vizsgálatban 2 mg és 10 mg/tskg dózisokban alkalmazták a pembrolizumabot. Kezeletlen betegeknél a medián OS 38,6 hónap volt, egy évnél a becsült PFS 21, illetve 29% volt [62].

Az anti-CLA4 és az anti-PD1 kombináció jelentős terápiás előnyt biztosított a monoterápiához képest. A CheckMate-067 klinikai vizsgálatban az ipilimumab+nivolumab

kombináció bizonyította hatékonyságát, azonban a a Grade 3-4 mellékhatások aránya mintegy 60% volt. Az ipilimumab+nivolumab kombináció 2015-ben FDA, majd európai befogadásra került a három karú vizsgálat eredményei alapján [125]. A betegek három csoportban kaptak terápiát, a kombinációs karon 3 mg/tskg ipilimumabot + 1 mg/tskg nivolumabot háromhetente, összesen négy dózisban, később fenntartó terápiaként 3 mg/tskg nivolumabot alkalmaztak kéthetente. A második csoportban 3 mg/tskg nivolumabot adtak kéthetente; a harmadik karon ipilimumab 3 mg/tskg 4 dózisban került alkalmazásra. A kombináció 36 hónapos követésnél azt eredményezte, hogy a betegek 58%-a volt életben 3 évnél, nivolumabnál 52%, ipilimumabnál pedig 34%. A 2021-es ASCO-n közöltek szerint 6,5 év követéssel 72 hónapos medián OS értéket találtak.

További kombinációs terápiás lehetőséget jelent a target terápia immunterápiával történő együttes adása. A vemurafenib+cobimetinib BRAF-MEK inhibitor és atezolizumab PD-L1 gátló terápia 2020-ban került FDA törzskönyvezésre az IMspire 150 (Trilogy) vizsgálat alapján, ahol hármas kombinációnál a BRAF+MEK inhibitorral összehasonlítva szignifikáns különbséget, 15 hónapos PFS-t értek el, tolerálható mellékhatások mellett [61]. A legújabban befogadott immunkombináció a LAG-3 (lymphocyte-activation-gene-3) és nivolumab együttes infúzióban alkalmazva. A LAG-3 és a PD-1 co-expressioja gyakori, mindkettő a T-limfociták negatív regulátora. A Relativity-047 II-III-as fázisú vizsgálatban a medián PFS az aktív karon 10,1 hónap volt, nivolumabnál pedig 4,6 hónap. A terápiához köthető mellékhatások 18,9, illetve 9,7%-ban fordultak elő és jól tolerálhatóak voltak [117].

További immunterápiás lehetőség a kután/szubkután intratumorálisan alkalmazható T-Vec (Talimogene Laherparepvec) onkolitikus vírus vakcina [50], valamint ocularis melanomában a tebentafusp bispecifikus, glycoprotein 100 ellen ható protein [98].

4 Célkitűzések és módszerek

4.1 Hazai epidemiológiai adatok elemzése melanomában

Epidemiológiai tanulmányunkban a hazai valós incidencia és mortalitás, valamint az incidencia/mortalitás (MIR) (Mortality-to-Incidence Ratio, mortalitás/incidencia arány) adatainak elemzését tűztük ki célul nemzetközi kitekintésben a NEAK (Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő), a KSH, a Nemzeti Rákregiszter valamint az Országos Onkológiai Intézet adatbázisai alapján.

4.1.1 Átfogó incidencia és mortalitás vizsgálat melanomában 2011-2019, országos epidemiológiai tanulmány [85]

Az utóbbi évtizedekben a fehérbőrű populációknál a melanoma incidenciája folyamatosan növekedett [45;3;52].

Az incidencia növekedése mellett a mortalitás is emelkedett, bár kevésbé meredeken [52;124].

Habár a legtöbb európai országban az incidencia és mortalitás emelkedik, több országban, így Skandináviában, az Egyesült Királyságban, valamint Európán kívül Ausztráliában és az Egyesült Államokban is az ezredfordulótól a növekvő tendencia megállni látszik, sőt csökkenés is megállapítható, elsősorban a sikeres szűrővizsgálati és edukációs programoknak, valamint az elmúlt 10 évben az innovatív terápiáknak köszönhetően [17;29;53;33;60;122].

Magyarországot a melanoma epidemiológiája szempontjából, az incidencia és a mortalitás vonatkozásában középső spektrumba sorolják, azonban a becslés alapjául szolgáló, a környező országok adatai alapján megállapított értékek nem tekinthetők pontosnak a WHO által működtetett GLOBOCAN adatszolgáltatásában [49]. Jelen vizsgálatunk a teljes magyar populáció 2011-2019 közötti 100.000 lakosra vonatkozó incidencia és mortalitás adatainak elemzésén alapszik összehasonlításban a nemzetközi közlésekkel. Vizsgálatunkban a NEAK és a KSH adatbázisait használtuk. Az adatokat 2009-2019 között elemeztük 20 évnél idősebb betegeknél C43 BNO (Betegségek Nemzetközi Osztályozása) kódoknál; legalább kétszer szereplő kódszámnál tekintettük az esetet melanomának (2009-2010 között az adatokat referenciaként használtuk fel).

A prevalencia számításnál azon melanomás betegek adatait használtuk fel, akik az adott év január 1-én életben voltak, valamint hozzáadtuk az adott évben újonnan diagnosztizált betegeket is. A 100.000 lakosra eső korstandardizált prevalencia értékeknél, férfiakra és nőkre vonatkozóan a 2013-as európai standard populációt vettük alapul (ESP).

A betegség-specifikus mortalitási arányt a KSH adatbázisa alapján állapítottuk meg. Standardizált incidenciát és betegség-specifikus halálozási arányokat használtunk az incidenciát és mortalitási trendek értékeléséhez. A teljes változásokat és az évekre lebontott változásokat 2011-2019, 2011-2015 és 2015-2019 között százalékosan adtuk meg. A jelenlegi és korábbi közlésekkel történő direkt összehasonlítás céljából az incidenciát és mortalitási adatokat életkorhoz igazítva (age adjusted) adtuk meg az 1976-os és 2013-as ESP adatok felhasználásával standardizáció céljából.

A statisztikai analízisben regressziós modellt alkalmaztunk az éves trendek értékelésénél 95%-os konfidencia intervallummal [95% CI]. Az éves incidenciát és mortalitást változásának megállapításához Poisson regressziót alkalmaztunk. A számítások 3.6.1. R verzió (05/07/2019) 1.3-20 módozat alapján történtek.

4.1.2 A mortalitás és incidenciát arány országos retrospektív vizsgálata Magyarországon [121]

Az incidenciát és mortalitást adatai a különböző országok egészségügyi ellátásának összehasonlítható értékei, de nem mindig adnak egyértelmű információt. A mortalitás/incidenciát érték több, mint 40 éve használatos a rákregiszterek adatainak komplettálására [44].

Ha a MIR-hez szolgáltatott adatok megfelelőek, az érték hasznos információkat szolgáltat a túlélésre nemcsak melanómában, hanem egyéb daganattípusokban is, azonban matematikailag a MIR érték alkalmazása kérdéseket vet fel akkor, ha számításához nem ugyanannak a populációnak az incidenciát és mortalitási adatait használjuk [39;44;55].

A MIR érték nemzetközi összehasonlításra is alkalmas a daganatos ellátás színvonalának felmérésére, a szűrés, korai felismerés és a daganatterápia sikeressége vonatkozásában. A különféle tanulmányok fordított összefüggést találtak a MIR érték és az ország egészségügyre költött kiadásai között. Vizsgálatunk a RAMM vizsgálat („Real-world retrospective Analysis on the Melanoma Management”) a NEAK és a KSH adatainak felhasználásával történt.

Tanulmányunkba a 2011. január és 2018. december között melanoma miatt 20 évnél idősebb betegeket választottunk be előző vizsgálatunkhoz hasonlóan [85].

A MIR korstandardizált incidencia és mortalitás értékek alapján került kiszámításra. Az éves MIR értékeket 2011 és 2018 között a teljes populációra mindkét nemre számítva adtuk meg. A 2012 és 2018 közötti értékeket az európai országok GLOBOCAN adataival hasonlítottuk össze. Vizsgáltuk továbbá az egy főre eső egészségügyi kiadások és a MIR kapcsolatát 2012 és 2018 között az Eurostat adatbázis alapján. A MIR éves változásait lineáris regresszióval elemeztük, a szignifikancia szintet 0,05-ben határoztuk meg. A 4.0.2 R verziót (2020-06-22) használtuk számításainkhoz. A MIR és az egészségügyi kiadások kapcsolatát Spearman-féle rank korrelációs módszerrel elemeztük.

4.1.3 A melanoma incidencia, mortalitás és a MIR értékek a Nemzeti Rákregiszter elemzésében Magyarországon [102]

A magyar incidencia és mortalitás becsült értékeit a GLOBOCAN program közli [68;69;71], azonban Magyarországon 1999 óta Nemzeti Rákregiszter működik, ahonnan jelentett valós, tisztított adatok kerülnek értékelésre, a 49/2018 (XII.28.) EMMI (Emberi Erőforrások Minisztériuma) rendelet alapján. A hálalozási mérőszámokat a KSH adja meg halottvizsgálati bizonyítványok felhasználásával. A halál bekövetkeztének ténye egyrészt a halált megállapító egészségügyi intézményből, másrészt a NEAK-tól kerülnek a Nemzeti Rákregiszterbe a fenti 2018-as EMMI rendeletnek megfelelően.

Célkitűzésünk a hazai melanoma epidemiológiai helyzet felmérése a Nemzeti Rákregiszter és a KSH adatai alapján. A melanoma esetszámok TAJ (Társadalombiztosítási Azonosító Jel) szám, a Betegségek Nemzetközi Osztályozásának 10. kiadása szerinti C43-as (melanoma) kód leválogatásával kerültek meghatározásra. A 2001-2019 közötti időszakot elemeztük, nemek és korcsoportok szerint. A KSH mortalitási adatok megállapítása hasonlóan történt.

Az esetszámokat nyers adatok formájában, illetve a 2013-as ESP és a KSH évközepe populációs adatait felhasználva korstandardizáltan is megadtuk. Továbbá vizsgáltuk a MIR hanyadost is. A trendek kiértékelésére Spearman-féle rangkorrelációt végeztünk.

Túlélési vizsgálatainkban a 2001-2005, a 2011-2015 és a 2018-2019 közötti periódusokat elemeztük. A Kaplan-Meier görbénél a betegség diagnózisa és a halál (komplett esemény), valamint az utolsó rögzített orvosi vizsgálat (cenzorált esemény) időtartamát adtuk meg hónapokban. A vizsgálatból melanomán kívüli egyéb tumorban is szenvedő

betegeket kizártunk. A Kaplan-Meier görbék szignifikanciájának megállapításához log-rank tesztet használtunk, Bonferroni-korrekcióval kiegészítve.

A statisztikai elemzésekhez IBM SPSS Statistics v25.0.0 (Armonk, New York, USA), valamint PAST v1.86b szoftvert használtunk [63]. A 0,05 alatti p értéket tekintettük szignifikánsnak.

4.1.4 Prognosztikus paraméterek változása az újonnan diagnosztizált melanómák esetében az Országos Onkológiai Intézet betegeinél [12]

A melanoma incidenciájáról az 1999 óta működő Nemzeti Rákregiszter szolgáltat adatokat, azonban országos melanoma adatbázissal, ahol a prognosztikus tényezők részletesen szereplnének, nem rendelkezünk.

Retrospektív vizsgálatunk célja, hogy az Országos Onkológiai Intézetben 1998-ban, illetve 10 évvel később, 2008-ban új melanomával diagnosztizált betegek prognosztikus paramétereit összevessük. Elemzésünkben a betegek korát, nemét, a tumor lokalizációját, szövettani típusát, az inváziós mélységet (Clark) és a primer tumorok milliméterben mért tumorvastagságát (Breslow) használtuk fel.

Folytonos változók esetén Mann-Whitney próbával döntöttünk az eloszlások szignifikanciájáról, kategórikus változónál χ^2 próbát alkalmaztunk. A szignifikancia értékét $p < 0,05$ értékben határoztuk meg.

4.2 Az őrszem nyirokcsomó státusz és a primer tumor BRAF és NRAS mutációjának jelentősége a melanoma prognózisában

A sentinel nyirokcsomó státusz prediktív faktorait, illetve a melanoma prognosztikus tényezőit vizsgáltuk 850 betegnél, akik esetében SLNB történt; további 159 betegnél a primer tumor BRAF és NRAS státuszának prediktív és prognosztikus értékét is elemeztük az egyéb faktorok mellett.

4.2.1 Az őrszem nyirokcsomó biopszia klinikai értéke betegeinknél [25]

Melanomában a sentinel nyirokcsomó státusz igazoltan a betegség egyik legfontosabb prognosztikai tényezője. Része a stádiumbeosztásnak, hozzájárulhat a nyirokrégió korrekt ellátásához [97].

Nagy tanulmányok a komplettáló blokkdisszekció túlélésre gyakorolt szignifikáns hatékonyságát nem igazolták [47].

Vizsgálatunkban 1997 és 2009 között az Országos Onkológiai Intézetben 850 őrszem nyirokcsomó biopszia eredményeit elemeztük, vizsgáltuk az SLN státusz prediktív paramétereit, valamint a sentinel nyirokcsomó státusz és a túlélés kapcsolatát.

A beavatkozást intermedier, 1-4 mm vastag primer daganatoknál végeztük el, 1 mm alatt akkor, ha a tumor Clark IV-es volt, vagy egyéb negatív prediktív faktorok voltak jelen (regressziós jelenségek, exulceráció, limfovaszkuláris invázió, magas mitózisszám); 4 mm fölött akkor, ha a tumor exulcerációtól mentes volt. Az őrszem nyirokcsomót kettős jelöléses technikával (izotóp és a kék festék) kerestük fel. A szövettani feldolgozásban 250 mikrométeres intervallumban végeztük a nyirokcsomó sorozatmetszését, HE festést, S-100 és melan-A immunhisztokémiai vizsgálatot végeztünk.

A primer tumort a tanulási fázist követően – amikor egyidejűleg távolítottuk el megfelelő biztonsági sávval a primer tumort és az őrszem nyirokcsomót – első ülésben fél cm-es biztonsági sávval operáltuk a primer tumort, ezt követően 3-8 hét múlva reoperációt és sentinel nyirokcsomó műtetet végeztünk ahogy ezt korábban közöltük [86;87;88].

Pozitív sentinel nyirokcsomó esetén 3-8 héten belül komplettáló blokkdisszekciót végeztünk. Adjuváns kezelésként kis dózisú interferon terápiát alkalmaztunk, betegeinket 2013. május 31-ig követtük 5,7 év (0-15 év) medián követési idővel.

A statisztikai analízisben Cox regressziót és logisztikus regressziót alkalmaztunk, a túlélések elemzéséhez Kaplan-Meier görbét és log-rank tesztet használtunk. A szignifikancia szintet $p < 0,05$ -ben definiáltuk.

4.2.2 A primer tumor BRAF és NRAS mutációjának prognosztikai és prediktív értéke, a sentinel nyirokcsomó státusszal összefüggésben [86]

2011 októbere és 2015 júliusa között sentinel nyirokcsomó biopsziában részesült 159 melanomás beteg prediktív és prognosztikus faktorait elemeztük. Azokat a betegeket választottuk be, akiknél a primer tumor eltávolítása és az SLNB is Intézetünkben történt.

A paraméterek, amelyeket a sentinel nyirokcsomó státusszal, illetve a túléléssel vetettünk össze, a következők voltak: életkor, nem, a primer tumor lokalizációja, Breslow-daganatvastagság, exulceráció, szövettani típus, a primer daganat mitózisszáma/mm², limfovaszkuláris és perineurális invázió, tumort infiltráló limfociták, regresziós jelek, BRAF és NRAS mutáció. A sentinel nyirokcsomó biopszia indikációja és az őrszem nyirokcsomó patológiai feldolgozása lényegében megegyezett az előző tanulmányunkban közöltekkel (Isd.: 4.2.1). Adjuváns terápiát, illetve disszeminált indikációban alkalmazott terápiát a betegek protokollnak megfelelően, meglehetősen heterogén módon kaptak, tekintettel arra, hogy a disszemináció időpontja az innovatív terápiák folyamatos és megújuló változása alatt történt.

A túlélési adatokat saját regiszterünkől és excel adatbázisunkból nyertük, betegeinket 2019 októberéig követtük.

A mutáció analízist cobas® BRAF V600 tesztel végeztük az Országos Onkológiai Intézet Molekuláris Patológiai Osztályán, primer tumorból. A mintákat a cobas® DNS minta előkészítő készletével dolgoztuk fel, majd izoláltuk a DNS-t formalinban fixált, paraffinba ágyazott szövettani mintákból. A vizsgált DNS, valamint a mutáció detektálása a cobas z 480 Analyzer PCR (Polymerase Chain Reaction, polimeráz láncreakció) analízisével történt, a BRAF-NRAS Mutation Test (LSR) kit által biztosított reagens használatával.

A polimeráz láncreakció segítségével a BRAF, NRAS géneknek megfelelő szakaszok amplifikálódnak az enzimatis reakció révén. A reakció során amplifikált DNS-szakasz mérete jellemzően a 100 bázispár és 10 kilobázispár közötti tartományba esik. A BRAF szekvenciák 101 és 120 bázispár között mozognak. Az NRAS szekvenciák 94 és 121 bázispár között mozognak. A vizsgálat célja a következő mutációk (n = 36) kimutatása százalékos mutációval 5% vagy több:

- V600E, V600E2, V600D, V600K, V600R, és K601E a BRAF exon 15-ben
- G466A, G466V, G469A, G469R, és G469V a BRAF exon 11-ben
- G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13A, G13C, G13D, G13R, G13S, G13V, és A18T az NRAS exon 2-ben
- A59D, A59T, Q61Ht, Q61Hc, Q61K, Q61L, Q61P, és Q61R az NRAS exon 3-ban
- K117Nc, K117Nt, A146T, és A146V az NRAS exon 4-ben

Statisztikai elemzéshez a Statistica 13.4 (TIBCO Software, Palo Alto, CA, USA) programot használtuk. A numerikus paraméterek összehasonlításához post hoc analízist végeztünk

Mann-Whitney U-tesztel és Kruskal-Wallis tesztel. A kategorikus változók esetében χ^2 tesztet, vagy Fisher-egzakt tesztet alkalmaztunk. A túlélési periódusokat a SLNB időpontjától az utolsó megjelenés időpontjáig, a progresszió bekövetkeztéig, a melanoma specifikus és az attól függetlenül is bekövetkező halál időpontjáig, illetve távoli áttét megjelenéséig mértük. Ennek megfelelően a teljes túlélés (OS), betegség-specifikus túlélés (DSS, Disease-Specific Survival), progressziómentes túlélés (PFS) és a távoli metasztázismentes túlélés került meghatározásra (DMFS, Distant Metastasis-Free Survival). A betegek túlélését Kaplan-Meier analízissel és log-rank tesztel értékeltük. A lehetséges prognosztikai faktorok és a túlélés közötti összefüggést Cox regressziós egyváltozós és többváltozós analízissel elemeztük. A SLN biopszia pozitivitásának valószínűségét a prognosztikus paraméterekkel összefüggésben bináris logisztikus regressziós modellel értékeltük. A statisztikai próbák eredményét $p < 0,05$ érték alatt tekintettük szignifikánsnak [86].

4.3 A target terápia hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata OEP/NEAK finanszírozott betegeinknél

A vemurafenib (V) monoterápia, a vemurafenib+cobimetinib (V+C), valamint a dabrafenib+trametinib (D+T) kombinációs terápiák valós klinikai indikáció alapján kezelt betegeknél kerültek elemzésre hatékonyság, biztonságosság és prediktív faktorok vizsgálatával.

4.3.1 Vemurafenib monoterápia [24]

A vemurafenib monoterápiát a Kiterjesztett Hozzáférési Programot követően 2012-től egyedi méltányosságra alkalmazhattuk előrehaladott melanomában szenvedő betegeknél. A terápiát BRAF pozitív (V600E és V600K) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-1-2 státuszú betegeknél adtuk multidiszciplináris onkoteam döntése alapján első- vagy többedvonalban.

Retrospektív vizsgálatunkban 43, a terápiában részesült betegünk adatait elemeztük, akik 2012 novembere és 2015 októbere között kapták a terápiát.

A következő prediktív faktorok kerültek elemzésre: életkor, nem, ECOG státusz, daganatvastagság (Breslow-érték), a betegség stádiuma az AJCC (American Joint Committee on Cancer) 7. verziója alapján, LDH-szint (szérum laktát-dehidrogenáz), megjelöltük, hogy

hányadvonalban kapták a terápiát, valamint a BRAF mutáció típusát (BRAFFV600E, BRAFFV600K vagy egyéb). Feltüntettük a cerebrális metasztázis tényét.

A betegek a kezelést az alkalmazási előiratnak megfelelő dózisban kapták, a betegség progressziójáig vagy tolerálhatatlan toxicitásig. Havonta laboratóriumi kontroll, EKG, fizikális vizsgálat történt, a mellékhatásokat CTCAE (Common Terminology Criteria for Advers Events) 4.03 verziója alapján értékeltük [99]. Tolerálhatatlan Grade 2-es vagy Grade 3-as mellékhatás esetén a terápiát átmenetileg felfüggesztettük, amennyiben Grade 0-1 fokozatúra csökkent, egyes dózisredukcióval folytattuk. Ismételt megjelenés esetén szüneteltetés és a tünetek hasonló fokozatú csökkenése esetén kettes szintű dózismódosítást végeztünk. A terápiás választ RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 verzióinak [41] megfelelően értékeltük, komplett remissziót (CR, Complete Remission), parciális remissziót (PR, Partial Remission), stabil betegséget (SD, Stable Disease) vagy progresszív betegséget (PD, Progressive Disease) kategorizáltunk.

Két túlélési kategóriát, progressziómentes túlélést, ami a terápia kezdete és az első megállapított progresszió ideje vagy bármely okból bekövetkezett halálig eltelt időtartamot jelentette, valamint teljes túlélést, ami a terápia kezdetétől a bármely okból bekövetkezett halál időtartamáig tartott, vizsgáltunk.

A *mutáció analízist* cobas® BRAF V600 teszttel végeztük az Országos Onkológiai Intézet Molekuláris Patológiai Osztályán, primer tumorból vagy metasztázisból.

Statisztikai analízisben Cox-regressziós, egyváltozós és többváltozós vizsgálatot végeztünk, a p értéket <0,05-ben definiáltuk szignifikánsnak. A statisztikai vizsgálatot R statisztikai szoftverrel (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; version 3.0.3) végeztük.

4.3.2 BRAF+MEK gátló (vemurafenib+cobimetinib, dabrafenib+trametinib) kombinációs terápia [26]

A BRAF-kináz gátló monoterápiát 2015-től felváltotta az OEP/NEAK finanszírozott BRAF+MEK inhibitor kombináció (vemurafenib+cobimetinib, dabrafenib+trametinib). 2015 novembere és 2018 decembere között 118 BRAF pozitív betegnél alkalmaztuk a target terápiás kombinációt. BRAF pozitív ECOG 0-1-2 státuszú betegeknél multidiszciplináris onkoteam döntése alapján indikáltuk a terápiát, agyi metasztázis esetében dabrafenib+trametinib kezelést adtunk.

38 beteg kapott vemurafenib+cobimetinib, 80 pedig dabrafenib+trametinib kombinációt. Cerebrális metasztázis esetében ez utóbbi kombinációt alkalmaztuk klinikai vizsgálatok eredményeinek megfelelően [59]. Ebben a betegcsoportban 49%-nak volt agyi áttéte.

Vizsgálatunkban hasonlóképpen a vemurafenib monoterápiás analízisünkhöz a következő prognosztikus paramétereket rögzítettük: életkor, nem, ECOG státusz, daganatvastagság (Breslow), a betegség stádiuma az AJCC 7. verziója alapján [36], LDH-szint, megjelöltük, hogy hányad vonalban kapták a terápiát, valamint a BRAF mutáció típusát (BRAFFV600E, BRAFFV600K vagy egyéb). Feltüntettük a cerebrális metasztázis tényét. Betegeink az alkalmazási előiratoknak megfelelően kapták a terápiát, a havonta történő kontrollok során szemészeti és a kardiológiai vizsgálatok is történtek. A terápiás választ is a RECIST 1.1 verziónak megfelelően értékeltük, a nemkívánatos eseményeket pedig a CTCAE 4.03 verziója alapján értékeltük.

Túlélésnél a PFS és az OS értékek kerültek elemzésre. A statisztikai vizsgálatok és a molekuláris patológiai vizsgálatok is megegyeztek a vemurafenib terápia elemzésekor használt módszerekkel.

4.4 Az ipilimumab terápia klinikai vizsgálatai

Célunk volt az első túlélést meghosszabbító immunterápia, az anti-CTLA-4 ipilimumab hatékonyságának, mellékhatásainak, a túlélést meghatározó klinikai és szövettani markerek prediktív értékének meghatározása valós klinikum betegeinél, valamint a 10 mg/tskg vs. 3 mg/tskg dózisú kezelés összehasonlítása nemzetközi multicentrikus vizsgálatban.

4.4.1 Az anti-CTLA-4 (ipilimumab) klinikai hatékonyságának és toxicitásának vizsgálata az OOI betegeinél [11]

Az ipilimumab terápia kiemelt jelentőségét az adja, hogy ez volt az elsőként elfogadott innovatív terápia melanómában, ami igazoltan meghosszabbította a túlélést, azonban a terápiás válasz meglehetősen alacsonynak, mintegy 10%-nak bizonyult a törzskönyvezési vizsgálatban [67]. A terápia előnye a túlélésben nyilvánul meg.

Célkitűzésünk volt, hogy 2010 és 2015 között, 47 ipilimumabbal kezelt, előrehaladott melanómában szenvedő betegünk adatait elemezzük. A beválasztott betegeknél kután melanoma mellett nyálkahártyai és okuláris kiindulású melanoma is szerepelhetett.

Retrospektív vizsgálatunkban III-as vagy IV-es stádiumú betegeknél adtuk a kezelést, 34 beteg Bristol-Myers Squibb kiterjesztett hozzáférési program keretein belül kapta a terápiát, 13-an OEP finanszírozás alapján. A kiterjesztett hozzáférési programban egyéb malignus betegség, autoimmun kórkép, hepatitis és tünetekkel járó agyi metasztázis kizáró ok volt. A kezelést háromhetente, 3 mg/tskg dózisban, 4 alkalommal kapták, mellékhatás esetén, amennyiben szükséges volt, egy ciklus kihagyására került sor. 6 hónapos progressziómentes túlélést követően reindukciós kezelésre is sor kerülhetett.

A stádiumba sorolás az AJCC 7. verziója szerint történt.

A terápiás választ az Immun-Related Response Criteria (irRC) irányelvei alapján határoztuk meg: komplett remisszió (irCR), parciális remisszió (irPR), progresszív betegség (irPD), illetve stabil betegség (irSD) kategóriákat értékeltünk. A legjobb terápiás választ (irBORR, immun-related Best Overall Response Rate) a parciális és komplett remisszió összegével definiáltuk, a betegségkontroll arányánál a stabil betegeket is hozzászámítottuk. A terápiás választ fizikális vizsgálattal, teljes test CT-vel a 12., a 16. és a 24. héten, majd háromhavonta mértük fel.

Az ipilimumab terápia autoimmun mellékhatásokkal jár, ezek a törzskönyvezési vizsgálatban 1-2%-ban halálhoz is vezettek. Kiemelt jelentősége van a mellékhatások korai diagnosztikájának és terápiájának. Grade 3-4 mellékhatásoknál a terápia nem folytatható, dóziscsökkentésre nincs lehetőség, az esedékes kezelés kihagyása szükséges, immunszupprimáns terápia, általában nagy dózisu szteroid bevezetése, szükség esetén infliximab vagy micofenolát mofetil alkalmazása javasolt.

A nemkívánatos eseményeket a CTCAE 4.0 verziója alapján kategorizáltuk.

Statisztikai vizsgálatok

A betegek jellemzőit és a terápiás válasz értékeit leíró statisztikával (százalék, medián, terjedelem) adtuk meg. A túlélési paramétereket (PFS, OS) Kaplan-Meier módszerrel, a medián követési időt fordított Kaplan-Meier teszttel vizsgáltuk. Az elemzést a Statistica 12.5 Statsoft, Tulsa, Ok programmal végeztük, a p értéket 0,05-ben határoztuk meg statisztikailag szignifikánsnak.

4.4.2 A 10 mg/tskg ipilimumab terápia hatékonysági és biztonságossági vizsgálata a 3 mg/tskg ipilimumab terápiával összehasonlítva, randomizált kettős vak, hármás fázisú multicentrikus vizsgálat [4;5]

Az ipilimumab törzskönyvezési vizsgálatban [67] 3 mg/tskg négy dózisú három hetente alkalmazott ipilimumab terápiát kaptak a betegek. II-es és III-as fázisú vizsgálatokban 3 mg/tskg és 10 mg/tskg dózisokban is túlélési előnyt mutattak ki a terápiánál a kontroll karokhoz viszonyítva. Ennek ellenére nem született megfelelő konklúziókkal járó összehasonlítás. A multicentrikus vizsgálat a kétféle dózis összehasonlítását tűzte ki célul III-as fázisú tanulmányban.

A vizsgálat 87 centrumban, 21 országban zajlott, amelybe előzetesen nem kezelt III-as és IV-es stádiumú előrehaladott melanómában szenvedő betegeket választottak be 18 év fölött, ECOG 0-1 státuszban, akiknek a módosított WHO (World Health Organisation, Egészségügyi Világszervezet) kritériumok alapján mérhető tumoruk volt az első dózist megelőző 28 napon. A legfontosabb kizárási kritérium a tüneteket mutató terápiát igénylő agyi metasztázis, primer okuláris melanoma, autoimmun betegség, infekció, immundeficiencia, szplenektómia és előzetes őssejt transzplantáció voltak. Előzetes BRAF inhibitor, CTLA-4, PD-1, vagy PD-L1, illetve CD137 inhibitor kezelés szintén kizárási kritériumot képeztek. Egyéb melanoma ellenes gyógyszerek 4 hét kihagyást követően engedélyezve voltak.

A betegek 1:1 arányban kerültek randomizálásra 10 mg/tskg vagy 3 mg/tskg dózisokban alkalmazott terápiákra.

Az intravénás infúzió 90 perc alatt került beadásra 3 hetente négy dózisban. A terápiát maximum 4 dózisban kapták, ha nem alakult ki progresszív betegség az irRC alapján vagy nem lépett fel elfogadhatatlan toxicitás, vagy a beteg vissza nem vonta a beleegyezését. A kezelés megismétlésére is lehetőség volt, ha a betegnél legalább három hónapig tartó részleges vagy teljes választ értek el és korábban nem lépett fel tolerálhatatlan mellékhatás.

A tumorválasz a 12., a 16. és a 24. héten, ezt követően 12 hetente került felmérésre. A biztonságosság vizsgálatánál azon betegek adatait használtuk, akik legalább egy dózist kaptak a terápiából, az adverse eseményeket súlyosság szerint a CTCAE 3.0 verziója alapján soroltuk be. Crossoverre vagy dózisredukcióra nem kerülhetett sor, de az esedékes dózis távolabbra helyezésére lehetőség volt. Életminőségi egészséggel kapcsolódó kérdőívek is kitöltésre kerültek.

Végpontok: A teljes túlélés volt az elsődleges végpont, ami minimum 12 hetente került felmérésre, az utolsó kontroll dátumát tekintettük cenzoráltnak, amikor a páciens még dokumentáltan életben volt. A másodlagos végpont a progressziómentes túlélés volt, a terápiás válasz értékelése a módosított WHO kritériumok alapján történt. További másodlagos végpont volt mindkét terápiás karon az életminőség értékelése.

A vizsgálati eredmények 5 éves követéssel aktualizáltak is megjelentek [4]. Az elsődleges végpont az OS volt, másodlagos végpont az OS 5 évig évente történt megállapítása, illetve OS agyi metasztázis esetében, ORR, PFS és biztonságosság. A vizsgálatban a reindukciós kezelést kapott betegek gyógyszerhez köthető mellékhatásai kerültek értékelésre.

Statisztikai vizsgálat

Az elsődleges végpont elemzésére 700 beteg analízise volt a cél, mert 540 esemény volt szükséges a 0,744 kockázati arány felmérésére a két randomizált csoport között.

Interim analízis is tervezett volt, de a betegbeválasztás gyorsasága miatt, ami kevesebb volt, mint 5 hónap, módosítottuk a protokollt a végső túlélési adatelemzésre, ami minimum két év követéssel került elvégzésre. Az OS és a PFS tekintetében log-rank tesztet végeztünk, a randomizált csoportokat alcsoportok szerint is összehasonlítottuk, stratifikált Cox modellt alkalmaztunk a randomizált csoportoknál.

Mindkét analízisben megbecsültük az eseménymentes túlélés valószínűségét Kaplan-Meier módszerrel, valamint a medián értékek és a 95%-os CI kiszámításához Brookmeyer és Crowley módszert alkalmaztunk.

Kétféle érzékenységi analízist végeztünk a teljes túlélés vonatkozásában: az egyikben nem stratifikált elemzést alkalmaztunk, a másikban vizsgáltuk a soron következő daganatterápiát. Ezen kívül alcsoport analíziseket végeztünk OS tekintetében, ahol vizsgáltuk az életkor, a rassz, a nem, az ECOG státusz, az előzetes melanoma terápia és a terápia megkezdésekor mért LDH szint, valamint a BRAF mutációs státusz összefüggését a teljes túléléssel.

Az 5 éves követési eredmények statisztikai vizsgálata során rétegzett log-rank tesztet alkalmaztunk a randomizált csoportok OS értékeinek összehasonlítására. Kockázati arányok (HR, Hazard Ratio) és kétoldali 95%-os CI értékek rétegzett Cox modell

segítségével kerültek becslésre a randomizált csoportokban, ahol ez volt az egyetlen kovariáns. Az eseménymentes OS valószínűségek Kaplan-Meier módszerrel kerültek megállapításra. A medián értékek és az ehhez kapcsolódó 95%-os konfidencia intervallumok Brookmeyer és Crowley módszer segítségével kerültek kiszámításra

A statisztikai elemzések a SAS 9.3 és 9.4 verziója segítségével történtek. A tanulmány NCT01515189 számon került regisztrálásra a ClinicalTrials.gov honlapon.

4.4.3 Az ipilimumab terápia klinikai biomarkereinek elemzése [11]

Az ipilimumab terápia azoknál a betegeknél, akiknél terápiás válasz jelentkezik, hosszú túlélést eredményez. Kutatások irányultak prediktív biomarkerek meghatározására. Saját betegeinknél a klinikai gyakorlatban elérhető paramétereket analizáltuk a terápia hatékonyságával összefüggésben 47 betegünkönél (4.4.1 fejezet).

A következő faktorokat elemeztük a terápia hatékonyságával összefüggésben: kor, nem, ECOG-státusz, a primer tumor lokalizációja, a metasztatikus szervek száma, stádium, BRAF és NRAS mutáció, hányadik vonalban adtuk a kezelést, gyógyszerrel összefüggő nemkívánatos események, laboratóriumi paraméterek.

A minőségi vérképet automatikus sejtszámlálóval határoztuk meg. Az abszolút neutrofil számnál (ANC) 1,9-7 G/L, az abszolút limfocitaszámnál (ALC) 4-11 G/L, az abszolút eozinofil számnál (AEC) 0,04-0,4 G/L, az LDH-nál 226-451 U/L, a vérséjtsüllyedésnél (ESR) 2-20 mm/h értéket tekintettük normál tartománynak. Mértük a neutrofil/limfocita (NLR) és az eozinofil/limfocita (ELR) arányt is.

A mutáció analízist (BRAF, NRAS) a korábban leírtak szerint Cobas teszttel végeztük.

A paraméterek és a terápiás válasz közti összefüggést Mann-Whitney U-teszttel és Fisher-egzakt teszttel vizsgáltuk. A leukocita- és szérum markerek és a túlélés összefüggését ROC-analízissel, küszöbértéket használva határoztuk meg. A PFS és OS vonatkozásában log-rank tesztet használtunk. Az egyváltozós vizsgálatban szignifikáns értékeket Cox-regressziós analízisben elemeztük. A p értéket <0,05 alatt tekintettük szignifikánsnak. Statistica 12.5 (Statsoft, Tulsa, OK) programmal végeztük.

4.4.4 Az ipilimumab terápia potenciális szövettani – tumort-infiltráló limfociták – biomarkerei [14]

A tumort-infiltráló immunsejtek ipilimumab terápia hatékonyságát prediktáló szerepét kevés tanulmányban vizsgálták [75].

Tremelimumab terápiánál melanómában a CD4⁺, CD8⁺, HLA-DR⁺/CD45RO⁺, és FOXP3⁺ sejtek fokozott infiltrációját írták le [72].

Vizsgálatunkban a tumort-infiltráló immunsejtek terápiás válasszal és túléléssel való összefüggését analizáltuk ipilimumab terápiánál.

2010 és 2014 között metasztatikus és irrezekábilis melanoma indikációban ipilimumab kezelésben 4 centrumban részesült betegek archivált paraffinba ágyazott szövetmintáit használtuk fel azoknál a betegeknél, akiknél nem később, mint egy évvel a terápia megkezdése előtt történt a szövettani mintavétel. 30 beteg 86 mintáját vizsgáltuk: 52 nyirokcsomó metasztázist, 34 szubkután/kután metasztázist. 18 beteg Kiterjesztett Hozzáférési Program keretében 3 mg/tskg háromhetente alkalmazott négy dózisos kezelésben részesült, 9 beteg pedig 3 vagy 10 mg/tskg ipilimumabot kapott a CA-184-169 vizsgálatban. A legjobb terápiás válaszként irRC szerint a teljes vagy részleges választ vagy a legalább 6 hónapig tartó stabil betegséget tekintettük. A betegek paramétereit a 2. táblázatban ismertetjük.

A formalinfixált paraffinba ágyazott tumorminták három mikrométeres metszetekben kerültek felhasználásra immunhisztokémiai vizsgálat céljából CD8, CD20cy, CD45RO, CD68 (Dako, Glostrup, Denmark), CD16, CD137 (Santa Cruz Biotechnology, Dallas, TX), CD134 (BD Biosciences Eastern Europe, Heidelberg, Germany), FOXP3 (236A/E7; eBioscience, San Diego, CA), NKp46 (R&D Systems, Abingdon, UK), CD4, and PD-1 (Cell Marque, Rocklin, CA). Az antitestek kimutatására az SSTM One-Step Polymer-HRP IHC Detection System (BioGenex, Fremont, CA) alkalmazását követően, 3-amino-9-ethylcarbazollal tettük láthatóvá (AEC; Vector Laboratories, Inc., Burlingame, CA), valamint hematoxilinnel háttérfestés végeztünk.

Statisztikai vizsgálatra Mann-Whitney U tesztet, χ^2 tesztet és Pearson tesztet használtunk a különböző sejtípusok denzitásának összehasonlítására, a túlélési vizsgálatokra Kaplan-Meier és Mantel-Cox tesztet alkalmaztunk. Egy- és többváltozós Cox regressziós analízist végeztünk. A p értéket <0,05 értékben definiáltuk. BMDP statisztikai szoftvercsomagot használtunk.

2. táblázat: A betegek és a minták klinikai paramétereit responderekre és non-responderekre bontva [14]

	Responderek (n=13)^a	Non-responderek (n=17)^a	p- érték
Életkor – év, medián (tartomány)	67 (51–78)	53 (30–66)	0,0000 ^b
Nem – n (%)			
nő	5 (38)	8 (47)	NS ^c
férfi	8 (62)	9 (63)	
Betegségstádium – n (%)			NS ^c
III N3	1 (8)	0 (0)	
IV M1a	4 (31)	2 (12)	
IV M1b	3 (23)	5 (29)	
IV M1c	5 (38)	10 (59)	
Metasztatikus szervek száma – n (%)			NS ^c
1-2	8 (62)	14 (82)	
>2	5 (38)	3 (18)	
ECOG-státusz – n (%)			NS ^c
0	10 (77)	10 (59)	
1	3 (23)	5 (29)	
2	0 (0)	2 (12)	
LDH – n (%)			NS ^c
Normál	10 (77)	8 (47)	
>Normál felső határa	3 (23)	9 (53)	
BRAF V600 mutáció – n (%)			NS ^c
Jelen van	5 (38)	3 (18)	
Hiányzik	4 (31)	6 (35)	
Ismeretlen	4 (31)	8 (47)	
Progressziómenets túlélés – hó, medián (tartomány)	9 (6–57)	2 (1–5)	0,0000 ^b
Teljes túlélés – hónap, medián (tartomány)	30 (10–61)	7 (2–30)	0,0000 ^b
Összes vizsgált minta	34	52	NS ^c
nyirokcsomó-metasztázis	20	32	
kután/sc. metasztázis	14	20	

^aRespondernek értékeltük azokat a betegeket, akiknél a legjobb terápiás válasz komplett vagy parciális remisszió vagy legalább 6 hónapig tartó stabil betegség volt. ^bMann–Whitney-teszt, ^c χ^2 -teszt, NS: nem szignifikáns

4.5 Az anti-PD1 terápia (pembrolizumab, nivolumab) a klinikai gyakorlatban [40]

Az anti-PD-1 terápia klinikai értékének, hatékonyságának (terápiás válasz, PFS és OS), biztonságosságának valamint a terápia prediktív paramétereinek megállapítását céloztuk meg NEAK finanszírozott betegeinknél.

A 2011-ben befogadott anti-CTLA-4 terápiát 2014-ben követte az anti-PD1 immunterápia, két hasonló hatásmechanizmusú gyógyszerrel; a pembrolizumab humanizált, a nivolumab pedig teljesen humán monoklonális antitest. Mind a terápiás válaszarányban, mind a túlélési paraméterekben jobbak a terápiás eredmények, mint az anti-CTLA-4 esetében, kevesebb mellékhatás mellett.

Osztályunkon 2015 márciusa és 2020 decembere között 222 előrehaladott melanómában szenvedő betegnél alkalmaztunk NEAK finanszírozásban PD-1 gátló pembrolizumab vagy nivolumab monoterápiát első- vagy többedvonalban. Célunk volt a gyógyszer hatékonyságának, a terápiás válasz, valamint a túlélési paraméterek vizsgálata (ORR, PFS, OS) a különböző prediktív faktorokkal összefüggésben, valamint a klinikai gyakorlatban jelentkező mellékhatások felmérése és ezek összefüggése a túléléssel.

A terápia indikációjáról multidiszciplináris onkoteam döntött, előrehaladott melanómában szenvedő, legalább ECOG 2-es performance státuszú betegeket választottunk be első- vagy többedvonalban, agyi áttét esetén stabil klinikai státuszban (neurológiai tünetek nélkül) kaphatták a betegek a kezelést. A finanszírozási korlátozások miatt BRAF pozitív betegek csak másodvonalban részesültek a terápiában.

Szisztémás autoimmun betegség, 8 mg metilprednisolon dózist meghaladó szteroid terápia kizárási kritériumot képeztek.

A mellékhatásokat a CTCAE 4.03 verzió alapján soroltuk be. A terápiás választ az immun RECIST kritériumoknak megfelelően a 12., 16. héten mértük fel, ezt követően a betegeket háromhavonta kontrolláltuk.

LiszkayGabriella_31_22

A vizsgált prediktív paraméterek: a beteg neme, kora, ECOG státusza, M és N (irreszekábilis) stádiuma az AJCC 8. verziója alapján, a kezdeti LDH érték, a BRAF státusz, agyi metasztázis jelenléte, autoimmun és egyéb nemkívánatos események.

A túléléseket Kaplan-Meier görbékkel elemeztük, szignifikanciájukat log-rank teszttel állapítottuk meg, többváltozós analízisben Cox-regressziós modellt alkalmaztunk, a szignifikancia szintjét $<0,05$ -nél definiáltuk, az analízist a Statistica 13.5 (TIBCO Software, Palo Alto, CA) felhasználásával végeztük el.

5 Eredmények

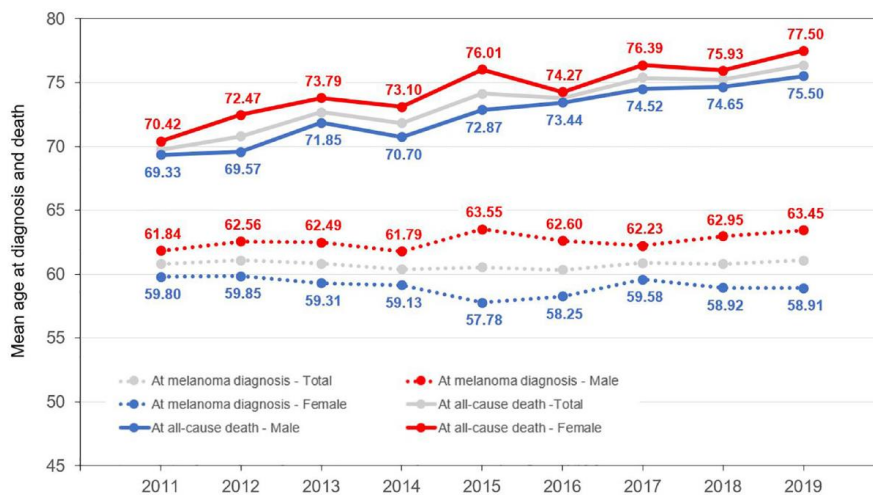
5.1 Hazai epidemiológiai adatok elemzése melanómában

5.1.1 Átfogó incidencia és mortalitás vizsgálat melanómában (2011-2019, országos epidemiológiai tanulmány [85])

Esetszámok

2011-ben 2426, 2019-ben pedig 2414 új melanómát számláltunk meg a NEAK adatbázis alapján. A vizsgálat két év időszakában 49,5%, ill. 45,64% volt a férfiak aránya. Az átlagéletkor a diagnózis idején férfiaknál 61,84 év volt, nőknél pedig 59,8 év 2011-ben, illetve 2019-ben 63,45 és 58,91. A melanoma prevalencia 15388-ról 28660-ra emelkedett a vizsgált időszakban, női dominancia volt megfigyelhető.

A halálozás 2011-ben 707, 2019-ben 1183 volt; a melanoma specifikus halálozás 365-ről 318-ra csökkent a vizsgált időszakban, a halál időpontja idején az átlagéletkor 69,77 évről 76,37-ra növekedett és magasabb volt nőknél, mint férfiaknál (70,42-77,50 év vs 69,33-74,65) (1. ábra).



1. ábra: Az átlagéletkor a melanoma diagnózisa és a (bármely okból bekövetkezett) halál idején [85]

Incidencia

A korstandardizált incidencia hányadosok (ESP 2013) férfiaknál magasabbak voltak, mint nőknél; 16,14%-os incidencia növekedési arányt találtunk 2011 és 2015 között férfiaknál (átlagos éves változás 3,81, $p=0,067$). Ezzel szemben 12,77%-os csökkenést észleltünk a 2015-2019-es időszakban (átlagos éves változás, mínusz 3,36, $p=0,062$).

A korstandardizált incidencia arány nőknél 18,82%-kal növekedett 2011-2015 között, ami szignifikánsnak bizonyult; 22,63-ról 26,72%-ra ($p<0,001$) nőtt, ezt követően 11,35%-kal csökkent 2019-re.

A standardizált incidencia arányok a teljes melanoma populációban 3,76%-os szignifikáns ($p=0,009$) növekedést mutattak az első periódusban, szintén szignifikánsan 3%-os csökkenést mutattak ($p=0,035$) a második szakaszban.

A két vizsgált időszakban a teljes populációban és a nőknél szignifikáns különbségeket találtunk (teljes populációban mínusz 6,15%, $p=0,011$; nőknél mínusz 7,06%, $p=0,002$) és nem szignifikáns trendváltozást férfiaknál ($p=0,063$).

Mortalitás

A melanoma korstandardizált betegség-specifikus mortalitási rátái 5,98% és 4,73% éves 100.000 lakosra vonatkoztatott variabilitást mutattak férfiaknál, ugyanez 2,33-3,20% volt nőknél 2011-2018-ban. Nem volt szignifikáns a melanoma specifikus korstandardizált mortalitás változás férfiaknál 2011-2018 között, nőknél sem észleltünk szignifikáns különbséget.

Mindazonáltal 16,5%-os szignifikáns ($p=0,013$) csökkenést találtunk 2011-2018 között a teljes melanoma populációnál. Nem találtunk szignifikáns különbséget a 2011-2015 és a 2015-2018 periódust összehasonlítva sem a nemeket tekintve, sem pedig a teljes melanoma populációban.

Az incidencia és mortalitás összehasonlítva más európai országokkal

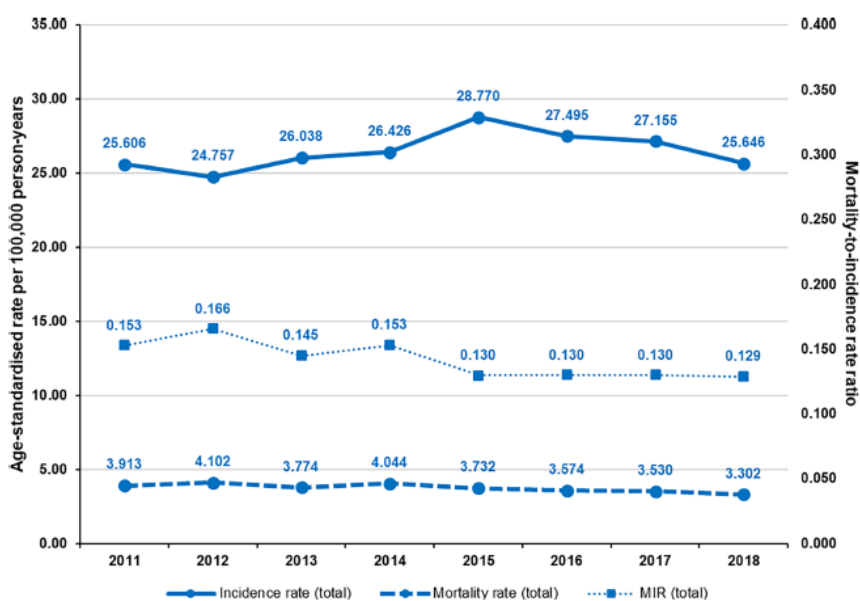
Jelenlegi vizsgálatunkban a korstandardizált melanoma incidencia 20,41% volt férfiaknál, a korstandardizált mortalitás pedig 3,01 2018-ban (ESP 1976). Eredményeink különböznek

a Ferlay és munkatársai (GLOBOCAN) által becsült 14,0 incidencia és 2,9 mortalitási arányoktól. Szintén jelentős különbséget találtunk a nőknél általunk 2018-ra megállapított 20,13%-os incidencia és 1,66%-os mortalitás vonatkozásában. Ugyanez a fenti szerzőnél 13,20 és 2,10 volt.

5.1.2 A mortalitás és incidencia arány országos retrospektív vizsgálata Magyarországon [121]

Éves magyar mortalitás/incidencia arányok

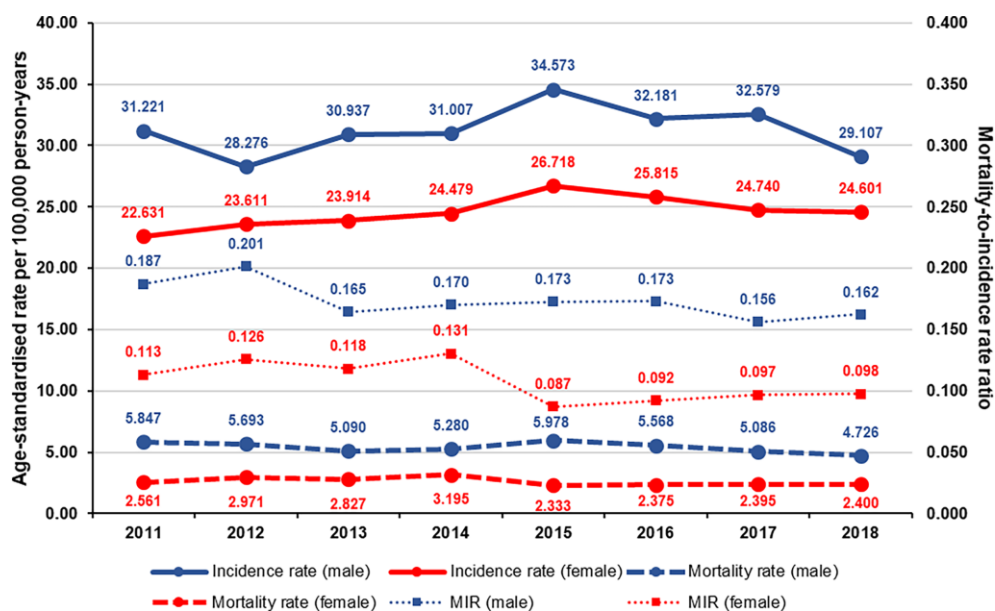
A melanoma incidencia 2015-ig növekedett, ezt követően fokozatosan csökkent vizsgálati adataink alapján, a melanoma mortalitás 2014-ben kezdett csökkenni. A MIR 0,145 és 0,166 között változott a teljes melanoma populációban 2011-2014 között, 2015 óta pedig 0,130-as értékben stabilizálódott (2. ábra).



2. ábra: Korstandardizált incidencia, mortalitás és mortalitás/incidencia arányok 2011 és 2018 között (100.000 lakos/év, ESP 2013) [121]

A regressziós koefficiens $-0,005$ volt, ami megfelelt a teljes vizsgálati periódus $-0,035$ -ös értékének a teljes vizsgált periódusban (95% CI: $-0,056$ - $-0,013$; $p=0,0076$).

A MIR alacsonyabb volt nőknél, mint férfiaknál; vizsgált időszakunkban férfiaknál 0,156-tól 0,201-ig terjedt, nőknél 0,087-től 0,131-ig (3. ábra).



3. ábra: Korstandardizált incidencia, mortalitás és mortalitás/incidencia arányok 2011 és 2018 között nemek szerinti bontásban (100.000 lakos/év, ESP 2013) [121]

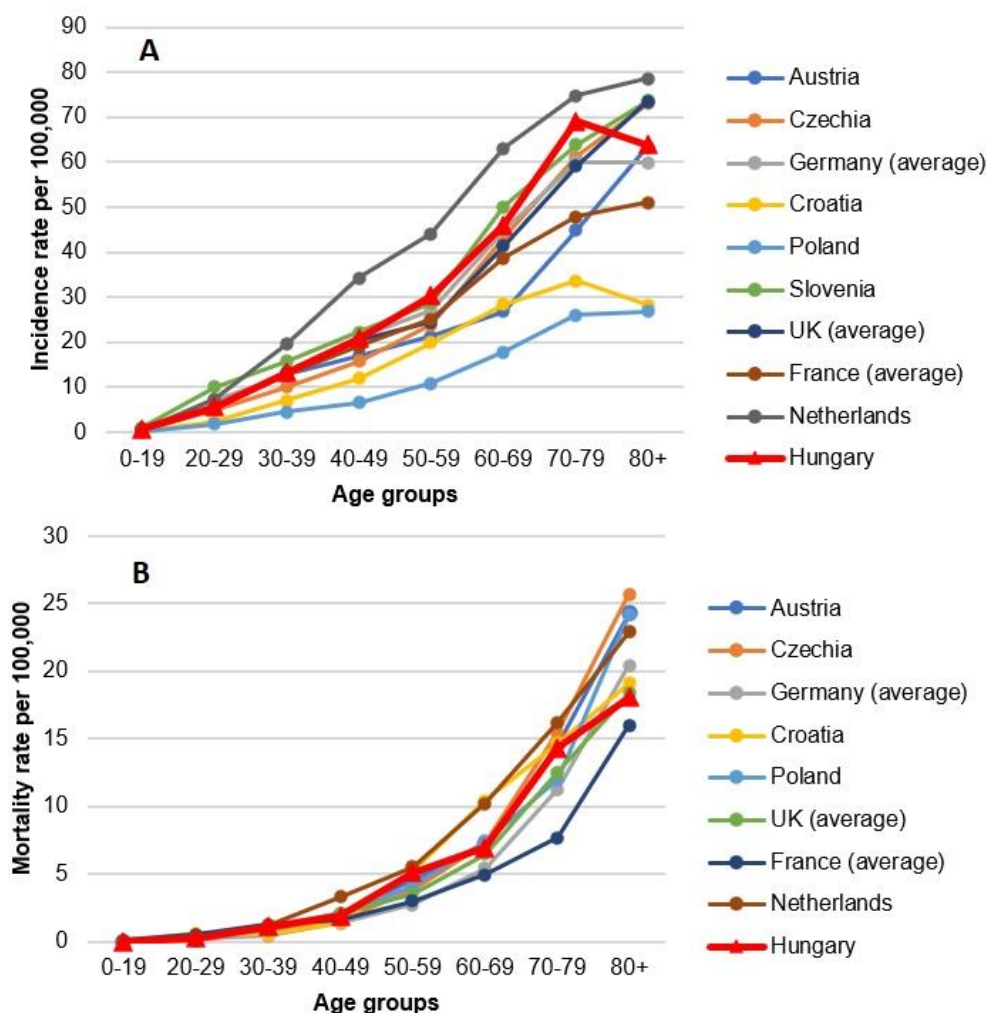
A nemeket figyelembe vevő MIR trendek kissé különböznek a teljes populációtól. Férfiaknál a MIR 2012-es csúcértéke után egy nagyobb csökkenés következett be, kisebb mértékű és folyamatos növekedés volt észlelhető 2016-ig. A MIR a nőbetegeknél 2011 és 2014 között növekedett, ezt követően pedig kifejezetten csökkent 0,087 értékre a 2015-ös évre, és lassan növekedett a vizsgálati periódus végéig. A MIR változása megegyezett férfiaknál (-0,031; 95% CI: -0,059-től -0,003-ig; p=0,0335) és nőknél (-0,031; 95% CI: -0,06-től 0,003-ig; p=0,0686). A MIR értékek az 1976-os Európai Standard Populációnak megfelelően hasonló tendenciákat mutattak, 2012-ben az érték 0,150 volt (férfiaknál 0,194, nőknél 0,107), 2018-ban 0,113 (férfiaknál 0,148, nőknél 0,082) (3. táblázat).

3. táblázat: Mortalitás/incidencia arányok 2011-2018 között, a teljes populáció teljes változásával nemek szerint, az 1976-os ESP alapján [121]

Population	Year								2011-2018
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total change (95% CI; p)
Total	0.136	0.150	0.128	0.134	0.113	0.112	0.111	0.113	-0.035 (-0.057, -0.013; 0.0082)
Male	0.173	0.194	0.155	0.155	0.159	0.151	0.141	0.148	-0.038 (-0.068, -0.008; 0.0215)
Female	0.095	0.107	0.098	0.110	0.071	0.078	0.076	0.082	-0.029 (-0.060, -0.002; 0.0618)

A magyarországi MIR értékek összehasonlítása az európai országokéval

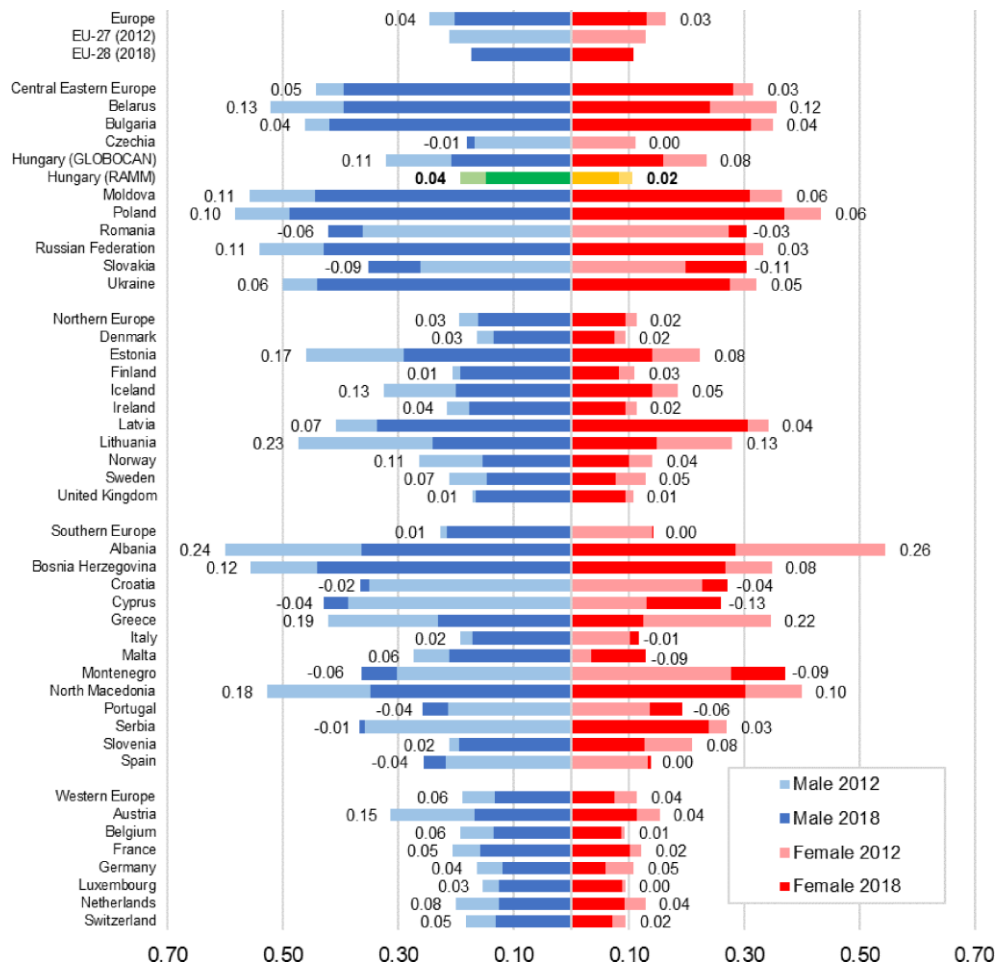
A melanoma magyarországi korstandardizált előfordulása hasonló az európai országokéhoz, a mortalitás tekintetében azonban közelebb állnak egymáshoz, az európai adatokkal mint incidencia vonatkozásában (4. ábra) [46].



4. ábra: Korspecifikus incidencia és mortalitás arányok/100.000 lakos Magyarországon és néhány európai országban 2012-ben. (A: incidencia arány, B: mortalitási arány) [121]

Az átlagos európai MIR 2012-ben 0,245 volt férfiaknál és 0,163 nőknél; 2018-ra ez 0,202-re változott férfiaknál, 0,130-ra nőknél. A nyugat-európai és az észak-európai MIR értékek mind 2012-ben, mind 2018-ban a legalacsonyabbak, a közép-kelet európai adatok pedig mindkét évben a legmagasabbak voltak. 2018-ban Magyarországon a régió legalacsonyabb MIR értékei kerültek kimutatásra mindkét nemben, ez korrelált a nyugat- és észak-európai országok átlagával (férfiaknál 0,162 és 0,133, nőknél 0,095 és 0,076 2012-ben és 2018-

ban). 2018-ban a MIR érték nyolcadik volt az európai országokat tekintve férfiaknál, hatodik volt nőknél (5. ábra).



5. ábra: Mortalitás/incidencia értékek melanómában nemek szerinti bontásban Európában 2012-ben és 2018-ban. Az 1976-os ESP értékeknek megfelelően. A számok a 2018 és 2012-es értékek közötti különbségeket jelzik. A magyar adatok (GLOBOCAN) Ferley közlései szerint, a RAMM magyarországi eredmények pedig saját kutatási eredményeinknek megfelelően szerepelnek. A saját adatainknál a férfiak 2012-ben világoszölddel, 2018-ban sötét zölddel kerültek megkülönböztetésre, nőknél világossárga és sötét sárga színeket használtunk. [121]

A dél-európai nőbetegeket kivéve a MIR valamennyi régióban csökkent 2012 és 2018 között, ami a melanoma ellátás európai javulását tükrözi (4. táblázat).

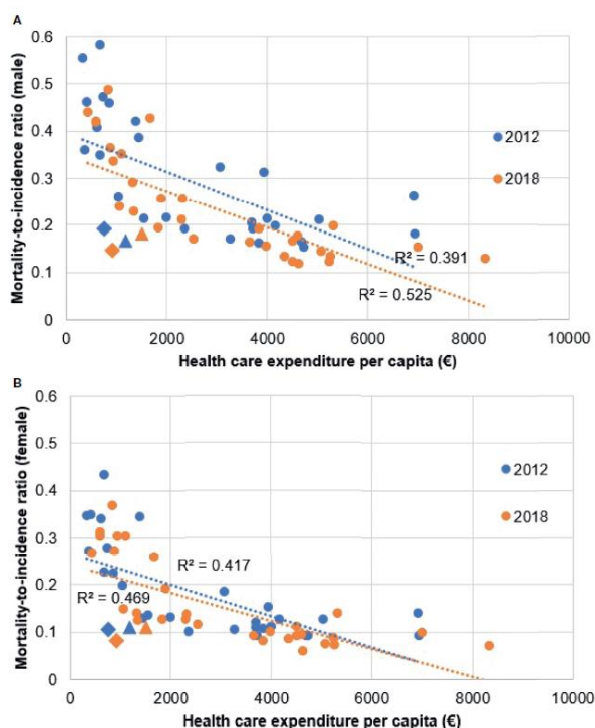
4. táblázat: Mortalitás/incidencia arányok nemek szerinti bontásban 2012-ben és 2018-ban az ESP 1976-os értékének megfelelően [121]

Region	Male			Female		
	2012	2018	Difference	2012	2018	Difference
Hungary (RAMM)	0.194	0.148	0.046	0.107	0.082	0.025
Europe	0.246	0.203	0.043	0.164	0.130	0.033
EU-27 (2012)/EU-28 (2018)	0.212	0.174	0.038	0.130	0.107	n. a.
Western Europe	0.188	0.133	0.056	0.114	0.076	0.038
Northern Europe	0.194	0.162	0.031	0.113	0.095	0.019
Central and Eastern Europe	0.443	0.395	0.048	0.317	0.282	0.035
Southern Europe	0.228	0.216	0.012	0.140	0.143	-0.003

n.a., not applicable.

A Spearman-féle rank korrelációs kalkuláció eredményei erős negatív összefüggést mutatnak az egy főre eső egészségügyi kiadások és a MIR értékek között mind 2012-ben, mind 2018-ban mindkét nemben; 2012 (férfiak $R=-0,663$, $p<0,000$, nők $R=-0,699$, $p<0,000$) és 2018 (férfiak $R=-0,800$, $p<0,000$, nők $R=-0,761$, $p<0,000$). Eredményeink összhangban vannak Forsea és mtsai közléseivel [51].

Az egy főre eső egészségügyi kiadások (HE, Health expenditure) Görögország kivételével mindenütt emelkedtek (Máltán és Szlovéniában 2012-re vonatkozó adatok nem voltak, csak a 2018-as év állt rendelkezésre). Magyarország és Csehország mind 2012-ben, mind 2018-ban kevesebb kiadást fordított az egészségügyre, mint más országok Európában, hasonló MIR érték mellett. Ez elsősorban arra utal, hogy arányaiban az onkológiai ellátás finanszírozása kiemelt fontosságú (6. ábra).

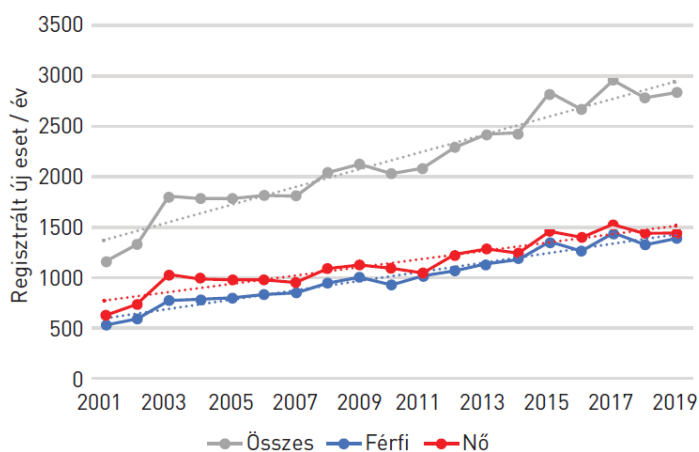


6. ábra: a 2012-es és a 2018-as MIR értékek és az egy főre eső egészségügyi kiadások közötti összefüggés az 1976-os ESP alapján férfiaknál (A) és nőknél (B), Magyarország (◆) és Csehország (▲) [121]

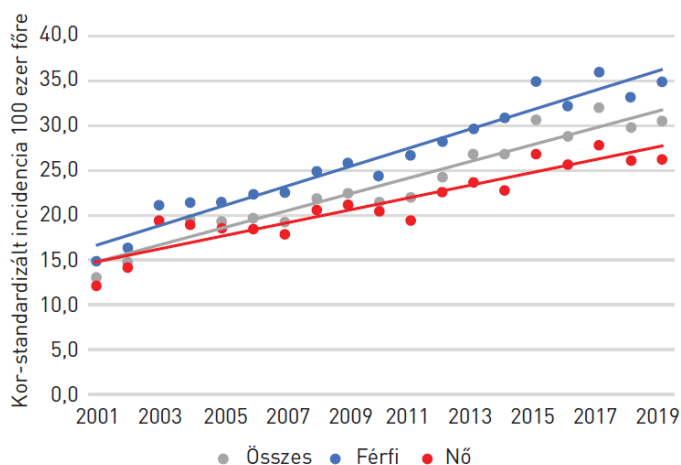
5.1.3 A melanoma incidencia, mortalitás és a MIR értékek a Nemzeti Rákregiszter elemzésében Magyarországon [102]

A Rákregiszter adatbázisa alapján 2019-ben az új esetszámokat tekintve a melanóma a 9. leggyakoribb rosszindulatú daganat volt Magyarországon, az utóbbi évek új esetszámai megközelítették a 3000-et (7. ábra). A gyakoriság nők körében kissé magasabbnak bizonyult, azonban, összhangban a nemzetközi trendekkel, az esetszám két évtized alatt mindkét nemnél mintegy megduplázódott ($p < 0,001$; $R > 0,9$).

Az adatokat a referenciapopulációra (ESP2013) standardizálva, a népesség korösszetételének változását figyelembe véve a 100 ezer főre vetített emelkedés még mindig szignifikánsnak mutatkozott (8. ábra). Meg kell jegyezni, hogy így vizsgálva a férfi-női eloszlás megfordul, tehát a férfiakat valamivel nagyobb arányban érinti a betegség. A nyers esetszámokhoz hasonlóan korra standardizálva is egyértelműen növekvő tendenciát tapasztaltunk ($p < 0,001$; $R > 0,9$).

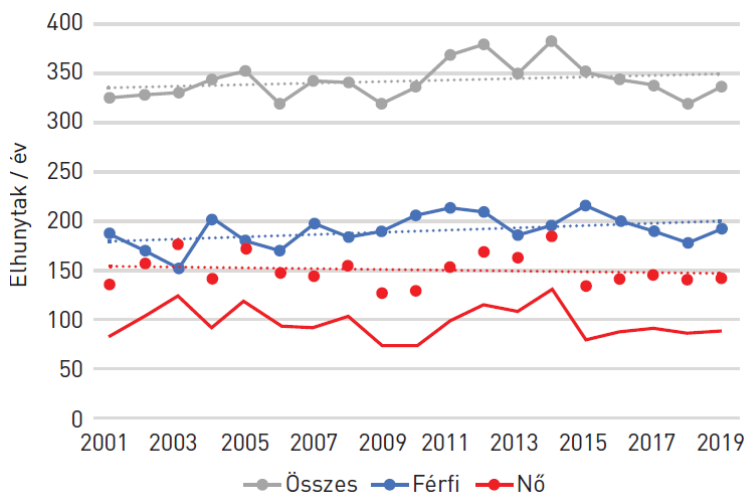


7. ábra: A melanóma éves incidenciája Magyarországon a 2001-2019 közötti időszakban, a trendvonalakkal, a Nemzeti Rákregiszter adatbázisa alapján. [102]

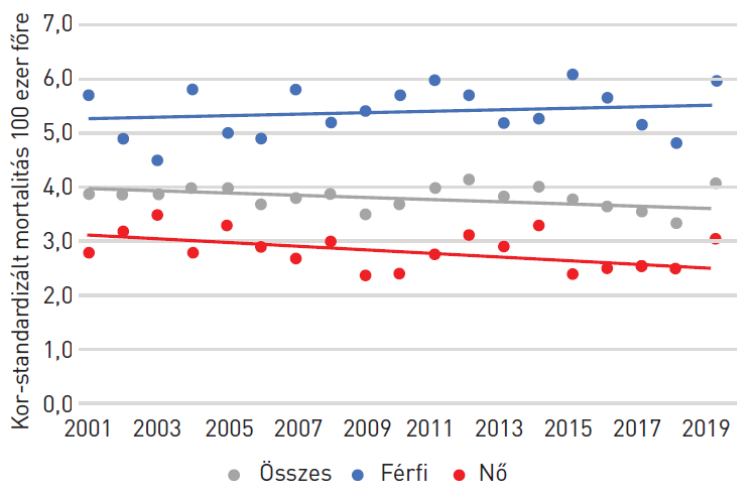


8. ábra: 100 ezer főre vetített standardizált új melanóma-esetszámok évente a 2001-2019 közötti időszakban, a trendvonalakkal, a Nemzeti Rákregiszter adatbázisa alapján. (Referencia: ESP2013) [102]

A halálozást tekintve a hazai évi 300-400 közötti esetszám alapján a melanóma nincs a 10 legmagasabb mortalitású daganat között, és az esetszám két évtized alatt nem is változott számottevően (9. ábra). A mortalitásnál már a nyers esetszámoknál is férfi túlsúly tapasztalható, mely a standardizációt követően még kifejezettebb lesz (10. ábra). Mindazonáltal, akár a nyers, akár a standardizált esetszámokat vesszük, a vizsgált két évtizedes időszakban számottevő változás nem mutatkozott ($p>0,05$).

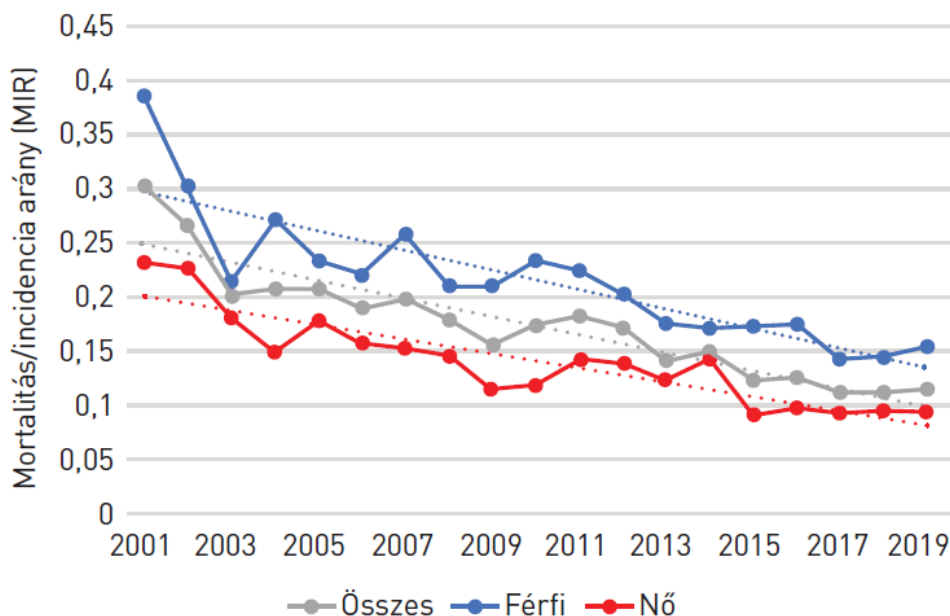


9. ábra: A melanóma éves mortalitása Magyarországon a 2001-2019 közötti időszakban, a trendvonalakkal. (Forrás: Központi Statisztikai Hivatal) [102]



10. ábra: A melanóma 100 ezer főre standardizált mortalitási esetszámái Magyarországon a 2001-2019 közötti időszakban, a trendvonalakkal. (Forrás: Központi Statisztikai Hivatal. Referencia: ESP2013) [102]

A MIR széles körben elfogadott mutató az onkológiai ellátás színvonalának felmérésére. A vizsgált időszakban a nyers esetszámokból számított mortalitás/incidencia hányad együttesen, illetve nem szerinti bontásban is szignifikáns csökkenést mutatott ($p < 0,05$; $R < -0,9$), ami az incidencia növekedésével hozható elsősorban összefüggésbe (11. ábra).

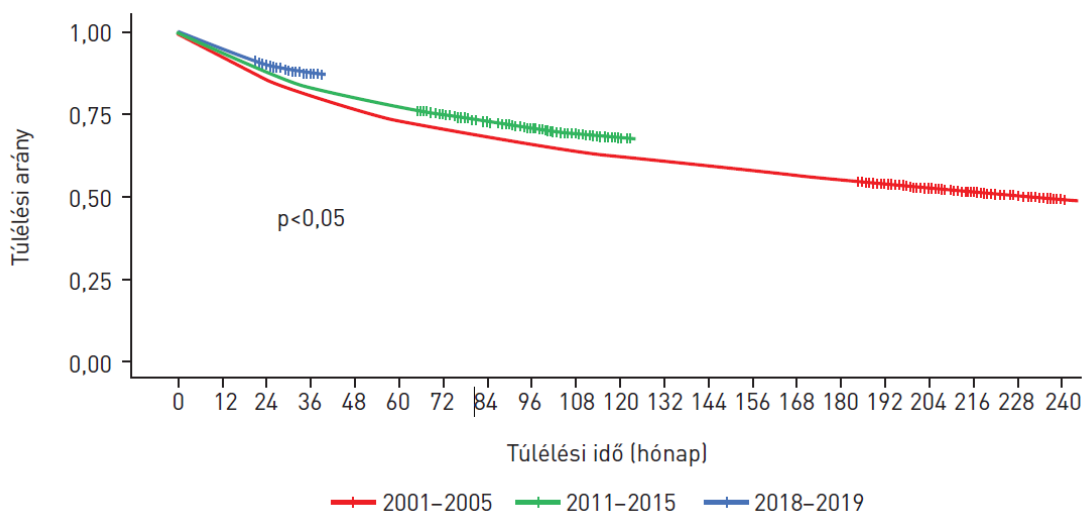


11. ábra: A mortalitás/incidencia hányad változása melanóma esetén, a nyers esetszámok alapján Magyarországon a 2001-2019 közötti időszakban, a trendvonalakkal. (Forrás: Nemzeti Rákregiszter és Központi Statisztikai Hivatal) [102]

Mindazonáltal, a MIR-nél megbízhatóbb információt ad a túlélés közvetlen elemzése. Ehhez a 2001-2005, a 2011-2015, és a 2018-2019 közötti eseteket vizsgáltuk, melyek az onkológiai terápia szempontjából alapvetően más időszaknak minősülnek: míg az első időszakban csak a hagyományos kezelési módszerek voltak elérhetőek, addig a második időszakban már széles körben használták a genetikai profil alapján célzott terápiás szereket, a harmadik időszakban pedig az immunterápia is teret nyert [118;67;91].

A kizárási feltételek alkalmazását követően az első időszakban 4930, a másodikban 7476, míg a harmadikban 3636 eset maradt. A Kaplan-Meier görbéken jól látható, hogy a melanóma az időben felfedezett esetek magasabb aránya miatt a viszonylag kedvezőbb túlélésű malignitások közé tartozik, ezen felül megállapítottuk, hogy a

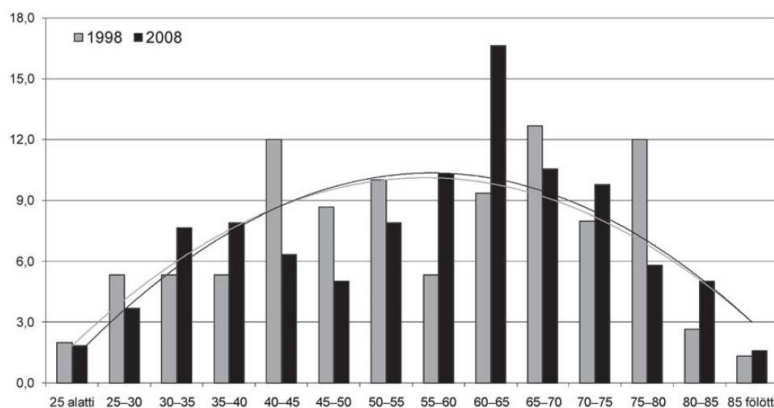
referenciaidőszakhoz (2001-2005) képest mind 2011 és 2015, mind 2018 és 2019 között egyre javult a kimenetel (12. ábra).



12. ábra: A hazai melanómás betegek teljes túlélésének változása a 2001-2005, a 2011-2015 és a 2018-2019 közötti időszakban a Nemzeti Rákregiszter adatbázisa alapján. [102]

5.1.4 Prognosztikus paraméterek változása az újonnan diagnosztizált melanómák esetében az Országos Onkológiai Intézet betegeinél [12]

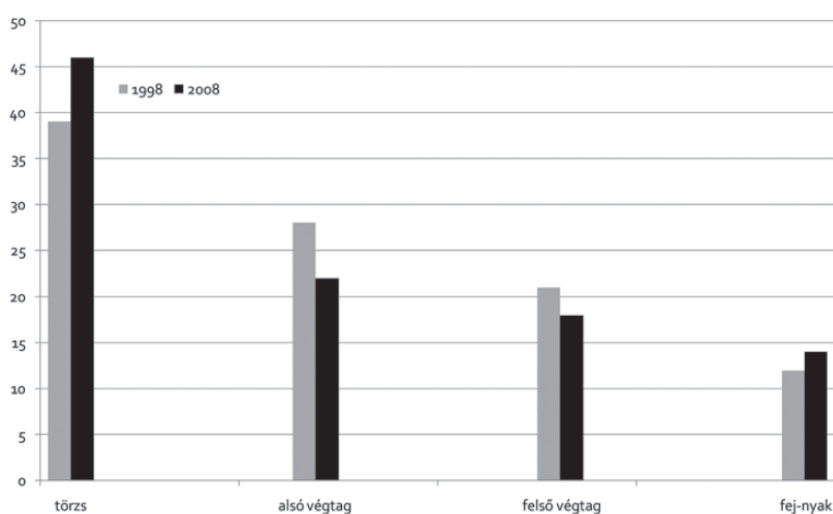
1998-ban 149, 2008-ban 377 kután melanómát regisztráltunk ambulanciánkon, ami 153%-os növekedést jelent. Az átlagéletkor 1998-ban 56,3 év, 2008-ban 57,2 év volt (13. ábra). 1998-ban a férfiak aránya 43%, 2008-ban 49% volt ($p=0,229$)



13. ábra: A primer melanómával jelentkező betegek életkor szerinti megoszlása 1998-ban és 2008-ban (OOI) [12]

A leggyakoribb lokalizáció mindkét évben a törzs volt, 58 (39%) és 172 (46%), a vizsgált 1998-as évben 42 alsó végtagi (28%), 10 évvel később 84 (22%) melanómát diagnosztizáltunk ebben a lokalizációban. A felső végtagon 32 (21%) és 67 (18%), fej-nyaki lokalizációban 18 (12%) és 53 (14%) ($p = 0,294$) melanómát találtunk.

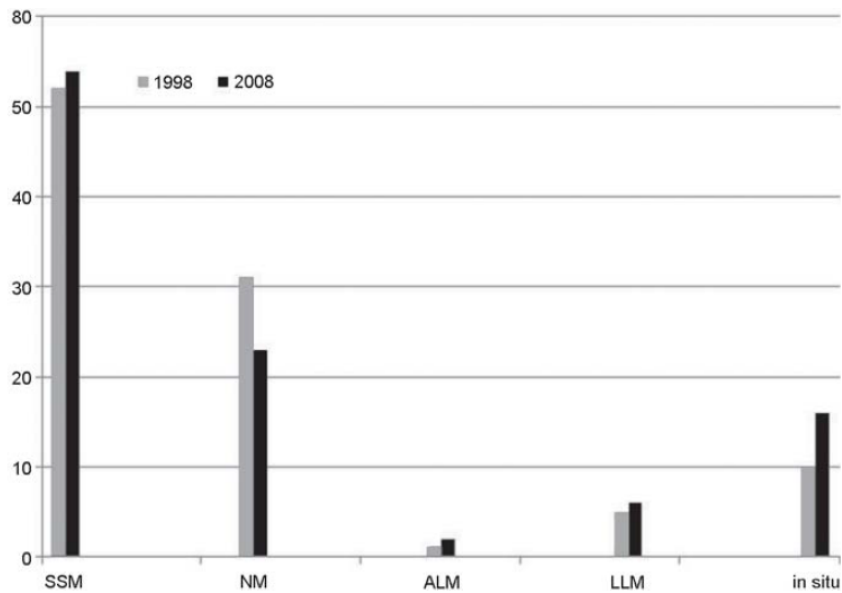
A nemeket tekintve férfiaknál mindkét vizsgált évben a törzs, 33 (51%); 102 (55%), nőknél pedig az alsó végtag, 31 (36%) és 65 (34%) volt a leggyakoribb lokalizáció. Az eloszlás különbsége mindkét évben szignifikáns volt ($p = 0,013$; $p = 0,000$) (14. ábra).



14. ábra: A primer melanoma lokalizációjának százalékos megoszlása 1998-ban és 2008-ban (Országos Onkológiai Intézet) [12]

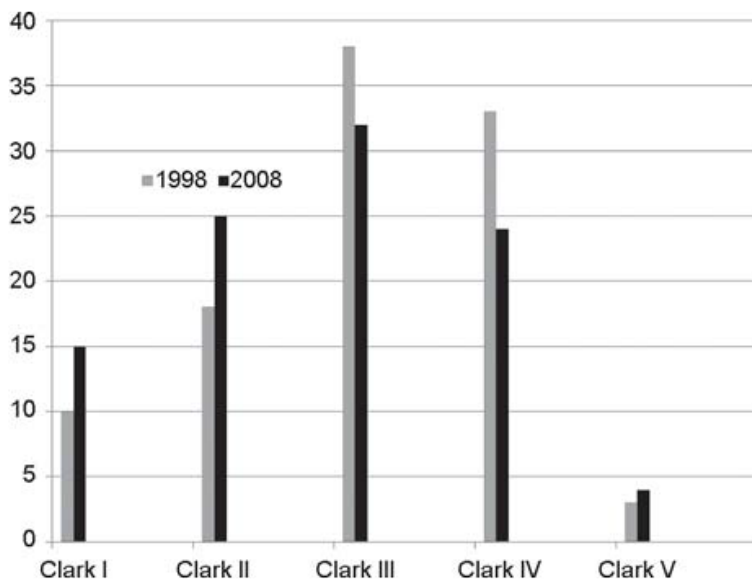
A leggyakoribb szövettani típus a superficialisan terjedő melanoma (SSM) volt, 1998-ban 78 (52%), 2008-ban 202 (54%) tumor tartozott ebbe a szövettani típusba, a második leggyakoribb típus a nodularis melanoma volt (NM) 47 (31%) és 84 (23%). A különbség nem volt szignifikáns.

A lentigo maligna melanoma százalékos aránya 5%-ról ($n=8$) 6%-ra ($n=23$), az acrolentiginosus melanoma aránya 1%-ról ($n=2$) 2%-ra ($n=9$) változott. Az in situ melanoma aránya százalékosan 10%-ról ($n=15$) 15%-ra ($n=57$) növekedett, de ez statisztikailag nem volt szignifikáns különbség (15. ábra).



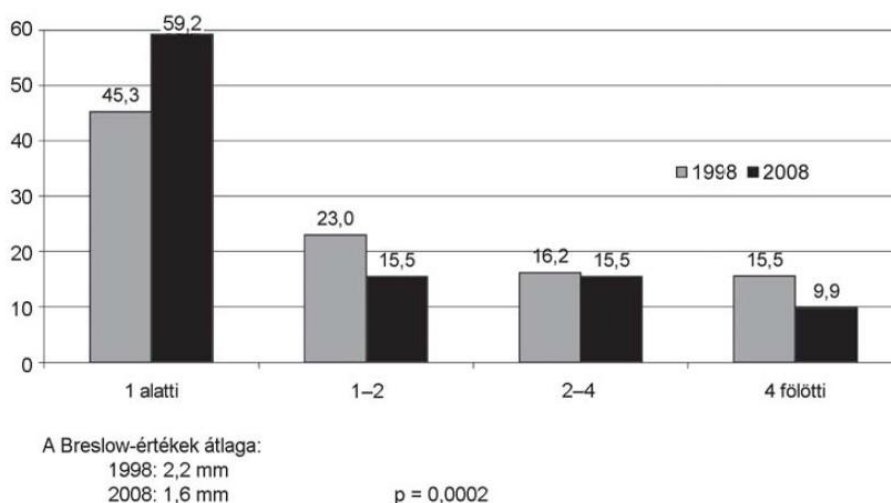
15. ábra: A primer melanoma szövettani típus szerinti százalékos megoszlása 1998-ban és 2008-ban (OOI) (SSM: superficialisan terjedő melanoma, NM: nodularis melanoma, ALM: acrolentiginosus melanoma, LMM: lentigo maligna melanoma) [12]

A Clark szerinti inváziós mélység 1998-ban Clark II-es 27 (18%), 2008-ban 96 (25%), Clark III-as 54 (38%), illetve 118 (32%) volt, Clark IV-es 49 (33%); 92 (24%), Clark V-ös 5 (3%) és 16 (4%) volt ($p=0,08$). Az in situ melanomák száma 15-ről (10%) 56-ra (15%) növekedett. A különbség nem volt szignifikáns ($p=0,18$) (16. ábra).



16. ábra A primer melanoma inváziós mélység szerinti százalékos megoszlása 1998-ban és 2008-ban (Országos Onkológiai Intézet) [12]

A Breslow-értéket, vagyis a mm-ben mért tumorvastagságot megvizsgálva azt találtuk, hogy az 1 mm alatti daganatok aránya 45,3%-ról (n=67) 59,2%-ra (n=223) nőtt, az 1–2 mm közötti daganatok aránya 23%-ról (n=34) 15,5%-ra (n=58), a 2–4 mm közötti daganatok aránya 16,2%-ról (n=25) 15,5%-ra (n=58), a 4 mm-nél vastagabb daganatok aránya pedig 15,5%-ról (n=23) 9,9%-ra (n=38) csökkent. A Breslow értékek átlaga 1998-ban 2,2 mm, míg 2008-ban 1,6 mm volt ($p=0,0002$), ami magasan szignifikáns csökkenést jelent (17. ábra).



17. ábra: A primer melanoma tumorvastagságának prognosztikus csoportok szerinti százalékos megoszlása 1998-ban és 2008-ban (OOI) [12]

Szintén kedvező változás, hogy férfiaknál az 1 mm-nél vékonyabb daganatok aránya növekedett 39,7%-ról 55,1%-ra és csökkent a diagnosztizált 1-2 mm vastagságú daganatok aránya 25,4%-ról 14,1%-ra. A 2–4 mm közötti daganatvastagság 12,7%-ról 18,9%-ra növekedett, a 4 mm-nél vastagabb tumorok százalékos aránya csökkent 22,9%-ról 11,9%-ra.

Nőknél is azt tapasztaltuk, hogy az abszolút jó prognózisú 1 mm-nél vékonyabb daganatok aránya 49,4%-ról 63,2%-ra növekedett, a vastagabb daganat kategóriáknál valamennyi daganatvastagság csoportban csökkenést találtunk; az 1–2 mm közötti tumoroknál 21,2%-ról 16,8%-ra, a 2–4 mm között 18,8%-ról 12,1%-ra, a 4 mm-nél vastagabb daganatoknál pedig 10,6%-ról 7,9%-ra változott az arány.

A 20–40 év közötti betegeknél 10 év alatt férfiaknál az átlagos tumorvastagság 3,38 mm-ről 1,47 mm-re, nőknél 1,38 mm-ről 1,18 mm-re csökkent.

A 40–60 éves korcsoportban férfiaknál 2,28 mm-ről 1,33 mm-re, nőknél 1,74 mm-ről 1,21 mm-re csökkent az átlagos tumorvastagság 10 év alatt.

A 60 évnél idősebb férfiaknál az átlagos tumorvastagság 2,43 mm-ről 2,04 mm-re; nőknél 2,49 mm-ről 1,47 mm-re csökkent egy évtized alatt.

A korrelációs együttható nők esetében 1998-ban ($p=0,02$) és 2008-ban ($p=0,04$) szignifikáns, férfiaknál 1998-ban ($p=0,89$), illetve 2008-ban ($p=0,47$) nem volt szignifikáns.

5.2 Az őrszem nyirokcsomó státusz és a primer tumor BRAF és NRAS mutációjának jelentősége a melanoma prognózisában

5.2.1 Az őrszem nyirokcsomó biopszia klinikai értéke betegeinknél [25]

Az Országos Onkológiai Intézetben összesen 850 betegnél, nem szerinti megoszlásban 453 (53%) nő- és 397 (47%) férfi betegnél végeztük el az őrszem nyirokcsomó biopsziát. A betegek átlagéletkora 54,6 év (14-83 év), az átlagos tumorvastagság 1,7 mm (0,0-13,0) volt, a daganatok 20,4%-a (173 beteg) volt exulcerált. 225 (26,5%) nodularis melanománál és 453 (53,3%), superficiálisan terjedő melanoma esetében végeztük el a beavatkozást. Regressziós jelenségek a szövettani vizsgálatnál 166 esetben (19,5%) voltak kimutathatók. Törzsi lokalizáció 422 (49,6%), végtagi lokalizáció 428 (50,4%) volt. A sikerességi ráta 100% volt, őrszem nyirokcsomó pozitivitást 106 esetben (12,5%) találtunk. A medián követési idő 5,7 év (0-15 év) volt. A betegek paramétereit lásd a 5. táblázatban.

Az őrszem nyirokcsomó pozitív betegek daganatvastagsága nagyobb volt (2,92 mm vs. 1,85 mm). 38 betegnél (40,9%) volt a primer tumor exulcerált az őrszem nyirokcsomó pozitív betegeknél, 111 (17,4%) betegnél a negatív csoportban. Míg az őrszem nyirokcsomó pozitív betegeknél 61,3%-ban jelentkezet progresszió, addig az őrszem nyirokcsomó negatív betegeknél csak 15%-ban. Halálozás a pozitív csoportban 46,3%-ban fordult elő, az őrszem nyirokcsomó negatív betegeknél ez csak 12,6% volt (6. táblázat).

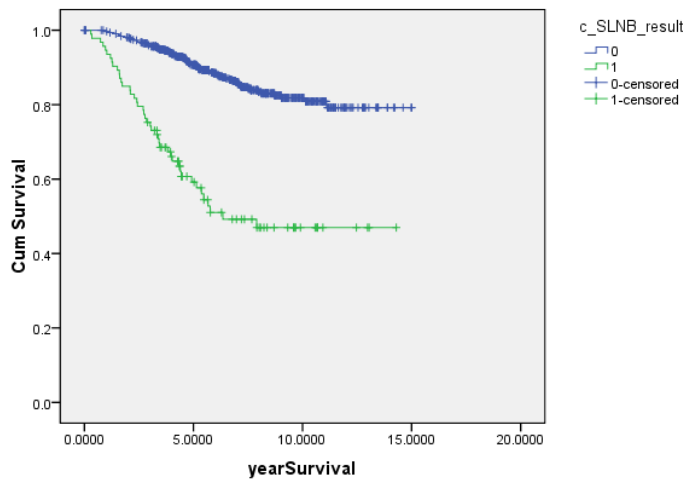
5. táblázat: A sentinel nyirokcsomó műtött betegek paraméterei [25]

Paraméterek	N	%
Összes	850	100
Nem		
Nő	453	53
Férfi	397	47
Életkor átlag (min.-max.)	54,6 (14-83)	
Szövettan		
SSM	453	53,29
NM	225	26,47
ALM	28	3,29
LMM	8	0,95
Egyéb	136	16
Breslow tumorvastagság		
<2 mm	545	66,06
2-4 mm	249	30,18
>4 mm	37	3,76
Clark		
I	13	1,53
II	50	5,88
III	324	38,12
IV	432	50,82
V	19	2,24
Nem meghatározható	12	1,41
Exulceráció		
Igen	173	20,4
Nem	674	79,6
Regresszió		
Igen	166	19,5
Nem	684	80,5
Lokalizáció		
Felső végtag	172	20,24
Alsó végtag	256	30,12
Törzs	422	49,64
SLNB		
Negatív	741	87,49
Pozitív	106	12,51

6. táblázat: Sentinel pozitív és negatív betegek egyes prognosztikus paraméterei és a kórlefolyás jellemzői [25]

Paraméterek	Sentinel pozitív	Sentinel negatív
Breslow tumorvastagság mm (átlag)	2,92	1,85
Exulceráció n (%)	38 (40,9%)	111 (17,4%)
Progresszió n (%)	57 (61,3%)	96 (15%)
Meghalt n (%)	43 (46,3%)	81 (12,67%)

A 18. ábra Kaplan-Meier görbéi mutatják az SLNB negatív és pozitív betegek túlélését ($p=0,000$). Az öt éves túlélés az SLNB negatív betegeknél 90% fölött van, a pozitív betegeknél 60%.



18. ábra: A sentinel nyirokcsomó pozitív és negatív betegek Kaplan-Meier túlélési görbéi ($p=0,000$) [25]

A sentinel nyirokcsomó státusz független prediktorainak a Breslow daganatvastagságot, a primer tumor exulcerációját erős szignifikanciával, az életkort pedig éppen szignifikáns értékkel igazoltuk (7. táblázat).

7. táblázat: A sentinel nyirokcsomó státusz prediktív faktorai (OR: odds ratio) [25]

Szignifikáns paraméterek	p érték	OR (95% CI)
Életkor	0,048	0,985 (0,971-1,000)
Breslow	0,000	1,511 (1,280-1,783)
Exulceráció	0,002	2,227 (1,354-3,663)

A progressziómentes túlélés független prediktorai Cox regressziós analízissel az SLN státusz, a Breslow tumorvastagság és a primer tumor exulcerációja voltak (8. táblázat).

8. táblázat: A progressziómentes túlélés független prediktorai [25]

Progressziómentes túlélés	p érték	OR (95% CI)
SLN státusz	0,000	8,395 (4,9-14,3)
Breslow	0,000	1,318 (1,17-1,4)
Exulceráció	0,022	1,525 (1,062-2,1)

A túlélés független prediktorai Cox regressziós analízisben a sentinel nyirokcsomó státusz és a Breslow daganatvastagság voltak, mindkét érték magas szignifikanciával szerepelt (9. táblázat).

Betegeinknél a Breslow daganatvastagság mellett az őrszem nyirokcsomó státusz bizonyult a túlélés legfontosabb prediktorának.

9. táblázat: A túlélés független prediktorai [25]

Teljes túlélés	p érték	OR (95% CI)
Breslow	0,000	1,425 (1,19-1,7)
SLN státusz	0,000	5,919 (3,2-10,8)

5.2.2 A primer tumor BRAF és NRAS mutációjának prognosztikai és prediktív értéke a sentinel nyirokcsomó státusszal összefüggésben [86]

Retrospektív vizsgálatunkban 159 betegnél, akinél a primer tumor eltávolítása és a sentinel nyirokcsomó műtét is Intézetünkben történt, vizsgáltuk a primer tumor BRAF és NRAS, valamint duplavad státuszának összefüggését – egyéb paraméterek mellett – az őrszem nyirokcsomó státusszal, valamint a prognosztikus faktorok és a betegség kimenetelének összefüggését 61 hónap (1-96) medián követési idővel. Az őrszem nyirokcsomó biopszia valamennyi betegnél sikeres volt. 29 esetben találtunk metasztatikus sentinel nyirokcsomót (18,2%), 130 esetben (81,8%) a vizsgált nyirokcsomók negatívak voltak.

A betegek átlagéletkora 59 év (18-83), nembeli eloszlása: 71 férfi (44,7%) és 88 (55,3%) nő volt.

A primer tumor lokalizációja leggyakrabban a törzs volt (77; 48,8%), majd az alsó végtag (47; 29,6%), végül a felső végtag (35; 22%). A medián Breslow tumorvastagság 1,8 mm volt (0,51-20 mm). A primer tumorok 30,8%-a volt exulcerált. Szöveti típusok közül leggyakoribb a superficiálisan terjedő melanoma volt (SSM,124; 78%), 31 esetben (19,5%) nodularis típus, 4 esetben (2,5%), egyéb hisztológiai típus került meghatározásra. A medián mitózisszám 4/mm² (0-31) volt. 86 esetben (54,1%) tumort infiltráló limfociták voltak jelen. A primer tumorban korai regressziót 9 betegnél észleltünk (5,7%), késői, kevesebb, mint 75%-os regressziót 50 (31,4%) esetben, több, mint 75%-os késői regressziót 21 beteg

primer tumorában (13,2%) találtunk. A primer tumor 90 beteg esetén hordozott BRAF mutációt (56,6%), ami 87%-ban V600E, 10%-ban V600K és 3%-ban V600R volt. 29 primer tumorban NRAS mutációt detektáltunk (18,2%), az esetek többségében az exon 3-as codon 61 (97%) lokalizációban, exon 2 codon 13 lokalizációban csupán 3%-ban. 28 beteg dupla vad típusú csoportba tartozott (17,6%), 12 beteg genotípusának meghatározása sikertelen volt (7,5%) (10. táblázat).

Egyváltozós vizsgálatban a SLN státusz pozitív korrelációt mutatott a Breslow tumorvastagsággal ($p=0,008$). A SLN negatív betegeknél a medián Breslow tumorvastagság 1,64 mm (0,51-20 mm), míg a pozitív betegeknél 2,45 mm (0,79-15 mm) volt. A sentinel nyirokcsomó státusz és a primer tumor exulcerációja szintén szignifikáns összefüggést mutatott ($p=0,007$). 26,6%-ban észleltünk exulcerált primer tumort negatív SLN státusz esetén, míg 51,7%-ban SLN pozitív betegeinknél volt kifehélyesedett a primer tumor. A primer tumor mitotikus aktivitása magasabb volt az SLN pozitív betegeknél ($p=0,009$), magas szignifikanciával. SLN negatív betegeknél medián $3/\text{mm}^2$ (0-31), míg SLN pozitívitásnál $5/\text{mm}^2$ (1-30) volt a mitózisszám. A primer tumor limfovaszkuláris/perineuralis inváziója szintén korrelációt mutatott a SLN státusszal ($p=0,004$), SLN pozitív betegek primer tumorában 34,5%-ban volt jelen, míg negatív esetben csupán 12,3%-ban. BRAF mutációt vizsgálva kismértékben nagyobb arányban detektáltuk SLN pozitív betegeink primer tumorában BRAF pozitívítást, a negatív esetekhez képest (65,5%, 54,6%), de ez a különbség nem bizonyult szignifikánsnak. Kiemelendő, hogy a primer tumor csak 6,9%-ban hordozott NRAS mutációt SLN pozitív tumoroknál, míg 20,8%-ban azon primer tumoroknál, ahol az SLNB eredménye negatív volt, azonban ez az eltérés sem mutatott statisztikailag szignifikanciát (11. táblázat).

10. táblázat: A vizsgált betegek jellemzői [27]

Paraméterek	n (%)
Összes beteg	159
Kor (év) (medián, min; max)	59 (18; 83)
Követési idő (hónap) (medián, min; max)	61 (1; 96)
Nem	
férfi	71 (44,7%)
nő	88 (55,3)
Lokalizáció	
felső végtag	35 (22%)
alsó végtag	47 (29,6%)
törzs	77 (48,4%)
Breslow (mm) (medián, min; max)	1,8 (0,51; 20)
Breslow kategóriák	
I (≤ 1 mm)	21 (13,2%)
II (1.01–2.00 mm)	65 (40,9%)
III (2.01–4.00 mm)	62 (39%)
IV (>4 mm)	11 (6,9%)
Exulceráció	
nem	110 (69,2%)
igen	49 (30,8%)
Szöveti altípus	
SSM	124 (78%)
NM	31 (19,5%)
LMM	1 (0,6%)
ALM	1 (0,6%)
egyéb	2 (1,3%)
Mitosis szám (/mm ²) (medián, min; max)	4 (0; 31)
Invázió	
nincs	132 (83%)
ér	11 (6,9%)
nyirokér	11 (6,9%)
ér és nyirokér	2 (1,3%)
perineuralis	2 (1,3%)
nincs adat	1 (0,6%)
TIL	
nem	73 (45,9%)
igen	86 (54,1)
Regresszió	
nincs	79 (49,7%)
korai	9 (5,7%)
késői, $<75\%$	50 (31,4%)
késői, $\geq 75\%$	21 (13,2%)
Mutációk a primer tumorban	
kettős vad	28 (17,6%)
BRAF	90 (56,6%)
NRAS	29 (18,2%)
nem értékelhető	12 (7,5%)
Sentinel státusz	
negatív	130 (81,8%)
pozitív	29 (18,2)

(SSM: szuperficiálisan terjedő melanoma; NM: noduláris melanoma; LMM: lentigo maligna melanoma; ALM: acrolentiginózus melanoma; TIL: tumort infiltráló limfociták)

11. táblázat: A paraméterek megoszlása a sentinel nyirokcsomó státusznak megfelelően [27]

Paraméterek	Sentinel negatív	Sentinel pozitív	p (alkalmazott statisztikai módszerek)
Összes beteg	130	29	
Kor (év) (medián, min; max)	59,5 (18; 82)	58 (32; 83)	0,81 (Mann–Whitney)
Nem			
férfi	55 (42,3%)	16 (55,2%)	0,208 (χ^2)
nő	75 (57,7%)	13 (44,8%)	
Lokalizáció			
felső végtag	32 (24,6%)	3 (10,3%)	0,211 (χ^2)
alsó végtag	36 (27,7%)	11 (37,9%)	
törzs	62 (47,7%)	15 (51,7%)	
Breslow (mm) (medián, min; max)	1,64 (0.51; 20)	2.45 (0.79; 15)	0,008 (Mann–Whitney)
Exulceráció			
nem	96 (73,8%)	14 (48,3%)	0,007 (χ^2)
igen	34 (26,2%)	15 (51,7%)	
Szöveti altípus			
SSM	104 (80%)	20 (69%)	0,177 (χ^2)
NM	24 (18,5%)	7 (24,1%)	
egyéb	2 (1,5%)	2 (6,9%)	
Mitózis szám (/mm ²) (medián, min; max)	3 (0; 31)	5 (1; 30)	0,009 (Mann–Whitney)
Invázió (minden típus)			
nem	113 (86,7%)	19 (65,5%)	0,004 (χ^2)
igen	16 (12,3%)	10 (34,5%)	
nincs adat	1 (0%)	0 (0%)	
TIL			
nem	62 (47,7%)	11 (37,9%)	0,34 (χ^2)
igen	68 (52,3%)	18 (62,1%)	
Regresszió			
nincs	63 (48,5%)	16 (55,2%)	0,873 (χ^2)
korai	7 (5,4%)	2 (6,9%)	
késői, <75%	42 (32,3%)	8 (27,6%)	
késői, ≥75%	18 (13,9%)	3 (10,3%)	
Mutációk a primer tumorban			
kettős vad	23 (17,7%)	5 (17,2%)	0,218 (χ^2)
BRAF	71 (54,6%)	19 (65,5%)	
NRAS	27 (20,8%)	2 (6,9%)	
nem értékelhető	9 (6,9%)	3 (10,3%)	

SSM: szuperficiálisan terjedő melanoma; NM: noduláris melanoma; TIL: tumort infiltráló limfociták. A szignifikáns értékeket vastaggal jelöltük.

Az értékelt klinikopatológiai faktorokat többváltozós analízissel vizsgálva azt találtuk, hogy egyedül a tumorvastagság növelte a SLN-pozitivitás kockázatát (OR:4,222, 95%CI:1,201-14,873; p=0,0025), míg az egyéb klinikopatológiai paraméterek nem bizonyultak prediktív faktornak (12. táblázat).

12. táblázat: Többváltozós vizsgálat – a SLN státusz kapcsolata a vizsgált prediktív paraméterekkel [27]

	OR (95% CI)	P
Életkor (≤ 59 vs. >59)	0,744 (0,268-2,065)	0,571
Nem (férfi, nő)	0,563 (0,213-1,492)	0,248
Lokalizáció (végtagok, törzs)	1,142 (0,402-3,236)	0,804
Breslow (I-II vs. III-IV)	4,222 (1,201-14,837)	0,025
Exulceráció (igen, nem)	1,203 (0,383-3,788)	0,751
Mitózis (<4 vs ≥ 4)	1,904 (0,617-5,874)	0,263
Invázió (nem, igen)	1,759 (0,547-5,655)	0,343
TIL (nem, igen)	1,185 (0,442-3,175)	0,736
BRAF (vad típus, mutáns)	1,287 (0,35-4,73)	0,704
NRAS (vad típus, mutáns)	0,314 (0,046-2,145)	0,237

A vizsgált klinikopatológiai faktorok közül többváltozós analízissel egyedül a tumorvastagság növelte a SLN-pozitivitás kockázatát (OR: 4,222; 95%CI:1,201-14,873; p=0,0025), míg az egyéb klinikopatológiai paraméterek nem növelték a SLN lehetséges pozitivitását. OR: odds ratio; TIL: tumort infiltráló limfociták. A szignifikáns értéket vastaggal jelöltük, p<0,05.

A BRAF, NRAS, valamint a dupla vad primer tumorokat összehasonlítva az életkor (p=0,001) és a Breslow tumorvastagság (p=0,018) mutatott szignifikáns különbséget egyváltozós vizsgálatban. A BRAF mutáns betegek fiatalabb életkorúak voltak, míg az NRAS pozitív primer tumorok Breslow tumorvastagsága szignifikánsan nagyobb volt, mint a BRAF pozitív, illetve a kettős vad csoportban. A törzsi lokalizáció kissé gyakrabban jelent meg NRAS mutációval társulva (58,6%), míg BRAF mutáció esetén (51,1%), kettős vad típusú tumoroknál (31,1%) a százalékos arány kisebb volt. Az NRAS mutáns tumorok 24,1%-a noduláris szövettani altípusba tartozott, míg BRAF mutáció esetén 16,7%-ban, kettős vad típusnál pedig 17,9 %-ban fordult elő nodularis primer melanoma (13. táblázat).

13. táblázat: Molekuláris altípusok és a vizsgált paraméterek [27]

Paraméterek	kettős vad	BRAF	NRAS	p (alk. stat. módszerek)
Összes beteg	28	90	29	
Kor (év) (medián, min; max)	68 (19; 82)	53 (23; 83)	66 (30; 81)	0,001 (Kruskal–Wallis)
Nem				
férfi	12 (42,9%)	40 (44,4%)	16 (55,2%)	0,555 (χ^2)
nő	16 (57,1%)	50 (55,6%)	13 (44,8%)	
Lokalizáció				
felső végtag	8 (28,6%)	16 (17,8%)	8 (27,6%)	0,116 (χ^2)
alsó végtag	11 (39,3%)	28 (31,1%)	4 (13,8%)	
törzs	9 (31,1%)	46 (51,1%)	17 (58,6%)	
Breslow (mm) (medián, min; max)	1,675 (0,73; 20)	1,64 (0,51; 15)	2,72 (0,84; 8)	0,018 (Kruskal–Wallis)
Exulceráció				
nem	21 (75%)	64 (71,1%)	18 (62,1%)	0,534 (χ^2)
igen	7 (25%)	26 (28,9%)	11 (37,9%)	
Szöveti altípus				
SSM	23 (82,1%)	72 (80%)	20 (69%)	0,244 (χ^2)
NM	5 (17,9%)	15 (16,7%)	9 (24,1%)	
egyéb	0 (0%)	3 (3,3%)	0 (0%)	
Mitosis szám (/mm ²) (medián min; max)	3,5 (0; 26)	3 (0; 24)	4 (0; 31)	0,319 (Kruskal–Wallis)
Invázió (minden típus)				
nem	18 (64,3%)	78 (86,7%)	27 (93,1%)	0,193 (χ^2)
igen	10 (35,7%)	12 (13,3%)	1 (3,4%)	
nincs adat	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,4%)	
TIL				
nem	13 (46,4%)	38 (42,2%)	16 (55,2%)	0,474 (χ^2)
igen	15 (53,6%)	52 (67,8%)	13 (44,8%)	
Regresszió				
nincs	15 (53,6%)	42 (46,7%)	16 (55,2%)	0,873 (χ^2)
korai	2 (7,1%)	6 (6,7%)	0 (0%)	
késői <75%	8 (28,6%)	30 (33,3%)	10 (34,5%)	
késői ≥75%	3 (10,7%)	12 (13,3%)	3 (10,3%)	
Sentinel státusz				
negatív	23 (82,1%)	71 (78,9%)	27 (93,1%)	0,218 (χ^2)
pozitív	5 (17,9%)	19 (21,1%)	2 (6,9%)	

SSM: szuperficialisan terjedő melanoma, NM: nodularis melanoma; TIL: tumort infiltráló limfociták. A szignifikáns értékeket vastaggal jelöltük, p<0,05.

A betegség kimenetele

Az adatok zárásakor 130 beteg volt a vizsgált betegpopulációból életben (81,8%), 29 beteg meghalt (18,2%). 123 beteg daganatmentes volt (77,4%), 7 beteg metasztázis kialakulása miatt innovatív terápia alatt állt (4,4%).

29 betegnél alakult ki progresszió (18,2%), lokoregionálisan 7 esetben (4,6%), távoli melanoma metasztázis pedig 22 esetben (13,8%), ebből 9 betegnek a távoli metasztázis megjelenése előtt lokoregionális progressziója is volt.

Egyváltozós Cox regressziós analízis azt mutatta, hogy a primer tumor *Breslow daganatvastagsága*, *exulcerációja*, *mitozis száma* és az *invázió* jelenléte szignifikáns összefüggést mutatott a PFS, a DMFS, a DSS valamint az OS kategóriákkal (14. táblázat). A betegek *életkora* összefüggést mutatott a DMFS és az OS értékekkel. A *SLN státusz* a PFS ($p=0,001$) és a DMFS ($p=0,006$) túlélési paraméterekkel mutatott szignifikáns összefüggést, OS és DSS esetén nem észleltünk statisztikailag igazolható különbséget, bár DSS esetén a szignifikancia szintet megközelítette az eredmény. Az *NRAS státusz* negatívan befolyásolta a túlélést: NRAS mutáció esetén szignifikánsan rövidebb PFS ($p=0,048$) és OS ($p=0,037$) értékeket mutattunk ki.

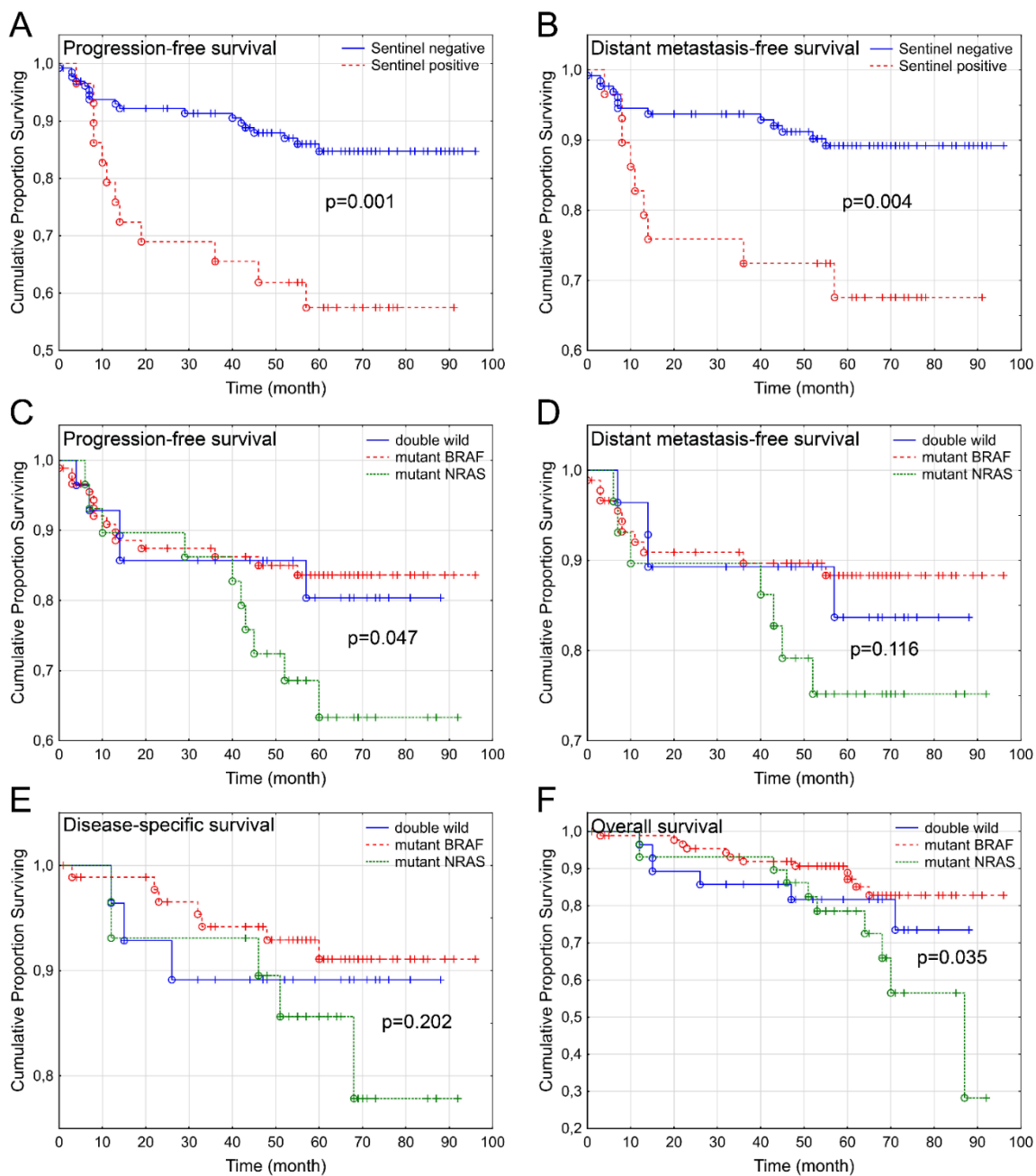
Egyváltozós modellben Kaplan-Meier görbék (19. ábra) statisztikai analízisével mind a PFS, mind a DMFS esetén szignifikáns különbséget észleltünk a *sentinel negatív és pozitív* betegcsoportok összehasonlításánál ($p=0,001$, $p=0,004$). A DSS szignifikancia határhoz közeli értéket mutatott ($p=0,052$): az 5 éves DSS túlélési arány SLN negativitás esetén 92,7%, míg pozitív esetben 77,5% volt. A teljes túléléssel nem igazoltunk szignifikáns összefüggést a SLN pozitív és negatív csoportot elemezve.

A túlélést a *BRAF*, *NRAS*, és *kettős vad* típusú mutációkkal kapcsolatban vizsgálva, az NRAS mutáció esetén a túlélés rosszabb volt, a kettős vad és BRAF pozitív esetek kedvezőbb prognózisú, hasonló túlélési mintázatot mutattak. Ha a BRAF mutáns és a vad típusú csoportot összevetve vetettük össze a betegek túlélését az NRAS pozitív csoporttal, statisztikailag szignifikáns negatív összefüggést észleltünk mind a PFS ($p=0,047$), mind az OS ($p=0,035$) esetén. A DMFS és DSS nem bizonyult szignifikánsnak az NRAS mutációval kapcsolatban. Az 5 éves túlélés az összevetett BRAF vad csoportban 82,9%, míg az NRAS pozitív csoportban 63,3% volt.

14. táblázat: Prognosztikai paraméterek Cox egy- és többváltozós analízissel, a különböző túlélési végpontok szerint [27]

Paraméterek	Egyváltozós analízis		Többváltozós analízis	
	RR (95% CI)	p	RR (95% CI)	p
PFS				
Kor	1,023 (0,996–1,051)	0,089	1,026 (0,995–1,058)	0,098
Nem (férfi vs. nő)	1,084 (0,526–2,232)	0,827	1,259 (0,577–2,743)	0,563
Lokalizáció (végtagok vs. törzs)	0,786 (0,382–1,618)	0,513	1,117 (0,702–1,778)	0,641
Breslow tumorvastagság	1,206 (1,11–1,311)	<10 ⁻³	1,141 (1,018–1,28)	0,024
Exulceráció (nem vs. igen)	2,883 (1,406–5,912)	0,004	1,082 (0,398–2,937)	0,877
Mitosis szám	1,081 (1,035–1,129)	<10 ⁻³	1,058 (0,997–1,123)	0,062
Invázió (nem vs. igen)	2,534 (1,157–5,549)	0,02	1,8 (0,713–4,543)	0,111
TIL (nem vs. igen)	1,018 (0,882–1,175)	0,812	1,07 (0,915–1,251)	0,213
NRAS (vad típus vs. mutáns)	1,479 (1,003–2,18)	0,048	1,887 (1,008–3,53)	0,047
BRAF (vad típus vs. mutáns)	0,577 (0,275–1,214)	0,148	0,719 (0,227–2,277)	0,575
Sentinel státusz (neg. vs. poz.)	3,315 (1,595–6,89)	0,001	3,301 (1,424–7,654)	0,005
DMFS				
Kor	1,04 (1,005–1,075)	0,023	1,047 (1,007–1,087)	0,019
Nem (férfi vs. nő)	1,197 (0,511–2,8)	0,679	1,39 (0,56–3,45)	0,477
Lokalizáció (végtagok vs. törzs)	0,873 (0,377–2,02)	0,75	0,979 (0,555–1,728)	0,942
Breslow tumorvastagság	1,223 (1,12–1,333)	<10 ⁻³	1,178 (1,039–1,336)	0,011
Exulceráció (nem vs. igen)	2,937 (1,268–6,802)	0,012	0,837 (0,236–2,964)	0,782
Mitosis szám	1,089 (1,037–1,423)	<10 ⁻³	1,07 (0,999–1,146)	0,054
Invázió (nem vs. igen)	4,143 (1,765–9,728)	0,001	3,255 (1,09–9,723)	0,034
TIL (nem vs. igen)	0,966 (0,815–1,145)	0,687	1,046 (0,864–1,265)	0,647
NRAS (vad típus vs. mutáns)	1,439 (0,911–2,274)	0,119	2,034 (0,97–4,265)	0,06
BRAF (vad típus vs. mutáns)	0,569 (0,239–1,356)	0,203	0,643 (0,174–2,379)	0,508
Sentinel státusz (neg. vs. poz.)	3,288 (1,404–7,698)	0,006	2,929 (1,087–7,892)	0,034
DSS				
Kor	1,041 (1–1,084)	0,051	1,047 (0,999–1,097)	0,056
Nem (férfi vs. nő)	1,785 (0,62–5,142)	0,283	2,055 (0,629–6,713)	0,233
Lokalizáció (végtagok vs. törzs)	0,802 (0,299–2,154)	0,662	0,789 (0,396–1,571)	0,499
Breslow tumorvastagság	1,283 (1,161–1,418)	<10 ⁻³	1,294 (1,127–1,485)	<10 ⁻³
Exulceráció (nem vs. igen)	3,089 (1,5–8,3)	0,025	0,577 (0,113–2,948)	0,509
Mitosis szám	1,108 (1,051–1,169)	<10 ⁻³	1,089 (1,006–1,177)	0,034
Invázió (nem vs. igen)	4,346 (1,613–11,708)	0,004	3,485 (0,918–13,232)	0,067
TIL (nem vs. igen)	1,032 (0,848–1,256)	0,751	1,086 (0,87–1,357)	0,466
NRAS (vad típus vs. mutáns)	1,407 (0,821–2,41)	0,214	1,869 (0,757–4,615)	0,175
BRAF (vad típus vs. mutáns)	0,544 (0,196–1,508)	0,242	0,771 (0,146–4,077)	0,759
Sentinel státusz (neg. vs. poz.)	2,593 (0,942–7,136)	0,065	1,774 (0,538–5,85)	0,346
OS				
Kor	1,061 (1,026–1,097)	<10 ⁻³	1,068 (1,027–1,11)	<10 ⁻³
Nem (férfi vs. nő)	0,741 (0,357–1,536)	0,42	1,17 (0,523–2,614)	0,703
Lokalizáció (végtagok vs. törzs)	0,961 (0,464–1,992)	0,915	0,743 (0,445–1,241)	0,256
Breslow tumorvastagság	1,296 (1,889–1,413)	<10 ⁻³	1,246 (1,112–1,397)	<10 ⁻³
Exulceráció (nem vs. igen)	3,95 (1,865–8,366)	<10 ⁻³	1,558 (0,541–4,482)	0,411
Mitosis szám	1,098 (1,052–1,456)	<10 ⁻³	1,057 (0,995–1,123)	0,07
Invázió (nem vs. igen)	2,165 (0,961–4,875)	0,062	1,399 (0,518–3,782)	0,508
TIL (nem vs. igen)	1,012 (0,875–1,171)	0,87	1,06 (0,905–1,241)	0,472
NRAS (vad típus vs. mutáns)	1,52 (1,026–2,253)	0,037	1,327 (0,704–2,5)	0,382
BRAF (vad típus vs. mutáns)	0,456 (0,212–0,981)	0,045	1,068 (0,336–3,398)	0,911
Sentinel státusz (neg. vs. poz.)	1,72 (0,761–3,89)	0,193	1,594 (0,641–3,962)	0,315

(PFS: progressziómentes túlélés; DMFS: távoli metasztázismentes túlélés; DSS: betegség-specifikus túlélés, OS: teljes túlélés). Vastag betűvel jelöltük a szignifikáns értékeket, p<0,05



19. ábra: Kaplan-Meier görbék a sentinel nyirokcsomó pozitivitás és a molekuláris típusok vonatkozásában. A sentinel nyirokcsomó pozitivitás szignifikáns kapcsolatban volt a progressziómentes (A) és a távoli metasztázismentes túléléssel (B). A mutációs státusz a primer tumorban került analízisre. Mivel a BRAF mutáns és a kettős vad alcsoportok hasonló túlélési mintázatot mutattak, ezeket összevontuk statisztikai vizsgálat céljából. Összehasonlítva az NRAS szempontjából vad és az NRAS mutáns csoportot az utóbbinál kevésbé volt kedvező a progressziómentes túlélés (C) azonban a távoli metasztázismentes (D) és a betegség-specifikus (E) túlélés nem különbözött. A teljes túlélés (F) az NRAS mutáns betegeknél szignifikánsan rosszabb kimenetelű volt összehasonlítva a vad típusú NRAS csoporttal. (o: komplett esemény, +: cenzorált esemény. [86]

Többváltozós analízissel az egyváltozós vizsgálat eredményeivel összehasonlítva az exulceráció, a mitózisszám és a limfovaskuláris invázió gyengébb prediktív értékűnek bizonyult. A Breslow tumorvastagság többváltozós analízissel is a túlélés legerősebb prediktorának bizonyult. Az egyváltozós vizsgálatához hasonlóan a sentinel nyirokcsomó státusz továbbra is prediktív tényező volt a PFS ($p=0,005$) és a DMFS ($p=0,034$) vonatkozásában.

Az NRAS mutáció a PFS szignifikáns negatív prediktora volt többváltozós analízissel ($p=0,047$) és közel szignifikánsnak találtuk a DMFS értékkel összefüggésben ($p=0,06$) is. Többváltozós elemzésben a primer tumor BRAF mutációja és a betegség kimenete között nem találtunk statisztikailag igazolható összefüggést.

A betegek életkora független prediktor volt az OS és a DSS vonatkozásában mind egy-, mind többváltozós vizsgálatban.

5.3 A target terápia hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata OEP/NEAK finanszírozott betetegeinknél

5.3.1 Vemurafenib monoterápia [24]

43 metasztatikus melanómában szenvedő BRAF pozitív betegünk részesült vemurafenib monoterápiában. A medián követési idő 15,9 hónap volt. A vizsgálatban 22 nő (52,2%) és 21 férfi (48,8%) adatait értékeltük. A betegek átlagéletkora 57 év volt (27-77), 91% ECOG 0-1 performance státuszú volt. Az AJCC TNM stádiumbeosztás szerint 70% M1c státuszú volt, 6 betegnél stabil cerebrális metasztázis is jelen volt. A betegek 49%-ánál a terápia kezdetekor mért LDH szint normál tartományban volt, 72,1%-ban a vemurafenib terápiát másod-, harmad- vagy negyedvonalban kapták. 39 beteg BRAF V600E mutációt hordozott, 2 betegnél V600K BRAF mutáció volt jelen, 2 betegnél a mutáció típusa nem került pontos meghatározásra (15. táblázat).

A terápia hatékonyságát vizsgálva, 22 (51,2%) betegnél objektív tumorválaszt észleltünk a vemurafenib terápia mellett, ebből 5 beteg (11,6%) komplett remisszióba került, 17 beteg parciális remisszióba (39,5%). Stabil betegséget 27,9%-ban mutattunk ki. A betegségkontroll arány (DCR, Disease Control Rate) 88,4% volt. 5 beteg esetén progresszív betegséget, primer rezisztenciát tapasztaltunk (11,6%) (2. kép).

15. táblázat: Betegpopulációs adatok vemurafenib terápiaiban [27]

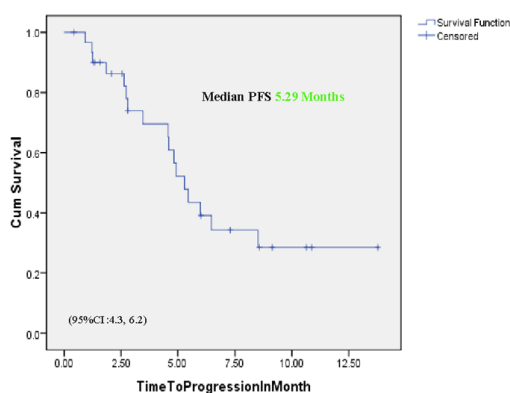
Betegpopulációs adatok	n (%)
Összes beteg	43 (100%)
Életkor, év (megoszlás)	57 (27-77)
Nem	
Nő	22 (51,2%)
Férfi	21 (48,8%)
Breslow tumorvastagság mm, átlag (megoszlás)	4,9 (1-15)
Exulceráció	19 (44,2%)
ECOG performance status	
0	21 (48,8%)
1	18 (41,9%)
2	4 (9,3%)
Metasztázis	
Inoperábilis IIC	5 (11,6%)
M1a	3 (7,0%)
M1b	5 (11,6%)
M1c	30 (69,8%)
LDH	
Normál	21 (48,8%)
Emelkedett	22 (51,2%)
Hanyadvonalban alkalmazott kezelés	
Első vonalban	12 (27,9%)
Másodvonaltban	19 (44,2%)
Harmadvonalban	8 (18,6%)
Negyed- vagy többedvonaltban	4 (9,3%)
Az anamnézisben agyi áttét jelenléte szerepelt	6 (13,9%)
BRAF mutáció típusa	
V600E	39 (90,6%)
V600K	2 (4,7%)
Nem került meghatározásra	2 (4,7%)

Eredmények

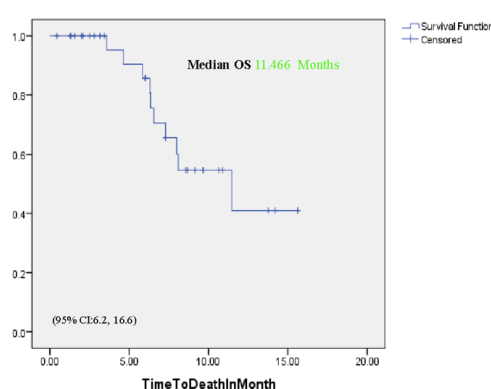


2. kép: Vemurafenib monoterápiával elért eredményeink fotódokumentációja. Kután tumorok csaknem komplett remissziója. (OOI fotóarchívumból)

A medián progressziómentes túlélés 6,48 hónapnak (95% CI: 4,8-15,0), a medián teljes túlélés 11,47 hónapnak bizonyult (95% CI:8,08-NA) (20-21. ábra).



20. ábra: Vemurafenib terápia melletti PFS túlélés Kaplan-Meier görbéje. (Medián PFS: 5,29 hónap) [27]



21. ábra: Vemurafenib terápia melletti OS Kaplan-Meier görbéje. (Medián OS 11,46 hónap) [27].

Kiemeljük, hogy betegpopulációnkban a betegek 72,1%-a másod-harmad-negyed vonalban kapta a kezelést, tekintettel arra, hogy disszeminációjuk kezdetekor a BRAF inhibitor terápia még nem volt elérhető.

A betegek 46%-a az adatok zárásakor még életben volt. A leghosszabb ideig vemurafenib terápiában részesült beteg 26 hónapja progressziómentesnek bizonyult a vizsgálat lezárásának idejében. A cerebrális metasztázisú alcsoport terápiára adott válaszát vizsgálva (6 beteg) 50%-os remissziós rátát igazoltunk (3 beteg), ezen belül 1 betegünk komplett, 2 beteg parciális remisszióba került. 3 betegnél (50%) progresszív betegséget észleltünk. A medián PFS cerebrális metasztázis esetén 4,5 hónap volt, a medián OS 6,8 hónap.

Cox regressziós modellben vizsgálva, egyváltozós analízissel a teljes túlélést szignifikánsan meghatározó tényezőnek a terápia kezdetekor mért LDH szint bizonyult (HR: 4,89, CI: 1,97-12,13, $p=0,000613$). Az egyéb vizsgált változók tekintetében nem találtunk szignifikanciát. Az LDH szint többváltozós elemzéssel is szignifikáns összefüggésben maradt a teljes túléléssel, így a túlélés legerősebb prediktív faktorának találtuk ebben a vizsgálatunkban (HR:4,65, CI: 1,32-16,38, $p=0,0168$).

A leggyakrabban jelentkező gyógyszerrel összefüggő nemkívánatos események a follicularis hyperkeratosis, fotoszenzitivitás, maculopapulosus rash, arthralgia voltak. A mellékhatások 52%-a a bőrrel összefüggő mellékhatás volt.

2 esetben (4,7%) a betegeknek herpes zostert diagnosztizáltunk a terápia alatt, ennek kialakulása mindkét esetben a terápia 6. hónapjában fordult elő. 1 betegnél (2,3%) a

szakirodalomban ekkor még ritka mellékhatásként értékelt vemurafenib asszociált panniculitis jelentkezett, melyet szövettani mintavétellel igazoltunk. 2 esetben (4,7%) palmo-plantaris erythrodysesthesia syndroma jelentkezett. Keratoacanthomát 3, kután laphámrákot 2 betegnél diagnosztizáltunk. Medián kialakulási idejük 8 hét volt (7-32 hét). Ezen 5 betegnél 1 esetben a laphám carcinoma keratoacanthomával kevert szövettani típus volt.

Grade 3 mellékhatást (maculopapulosus rash, laphám cc. kialakulása, arthralgia, QTcB emelkedés) 7 esetben észleltünk (16,3%). Grade 4 mellékhatás nem fordult elő, szekunder melanoma nem jelent meg a vizsgált betegpopulációban. (16. táblázat) (3-6. kép).

16. táblázat: Mellékhatások vemurafenib monoterápia mellett Grade 1-2 és Grade 3 megoszlásban [27]

Mellékhatások (AEs)	Grade 1-2, n (%)	Grade 3, n (%)
Folliculáris hyperkeratózis	17 (39,5%)	
Fotoszenzitivitás	14 (32,5%)	
Maculo-papuláris kiütések	5 (11,6%)	2 (4,7%)
Herpes zoster	2 (4,6%)	
Ízületi fájdalom	10 (23,3%)	1 (2,3%)
Diarrhoea	5 (11,6%)	
Fáradtság	4 (9,3%)	
Alopecia	5 (11,6%)	
Verruca vulgaris	4 (9,3%)	
Keratoacanthoma	3 (7,0%)	
Pruritus	2 (4,7%)	
QTcB idő megnyúlása		2 (4,6%)
Total bilirubin szint emelkedés	1 (2,3%)	
Palmo-plantaris hyperkeratosis	2 (4,6%)	
Dysgeusia	1 (2,3%)	
Squamocelluláris cc.		2 (4,6%)
Panniculitis	1 (2,3%)	



3. kép: Vemurafenib monoterápia mellett kialakult folliculáris hyperkeratosis. (Az OOI fotóarchívumából.)



4. kép: Vemurafenib monoterápia mellett kialakult neutrofil panniculitis képe. (Az OOI fotóarchívumából.)



5. kép: Vemurafenib monoterápia mellett kialakult palmo-plantaris hyperkeratosis. (Az OOI fotóarchívumából.)



6. kép: Vemurafenib monoterápia mellett kialakult fotoszenzitivitási reakció. (Az OOI fotóarchívumából.)

A vizsgált betegeinknél nem kényszerültünk a terápia végleges abbahagyására egy esetben sem. 13 (30,2%) betegnél a kialakult terápiával összefüggést mutató mellékhatások miatt dózisredukció történt, 8 betegnél 1-es szintű (75%-os), 5 betegnél 2-es szintű (50%-os) dózismodifikációt végeztünk. A terápia felfüggesztése leggyakrabban arthralgia és maculopapulosus kiütés miatt történt.

5.3.2 BRAF+MEK gátló (vemurafenib+cobimetinib, dabrafenib+trametinib) kombinációs terápia [26]

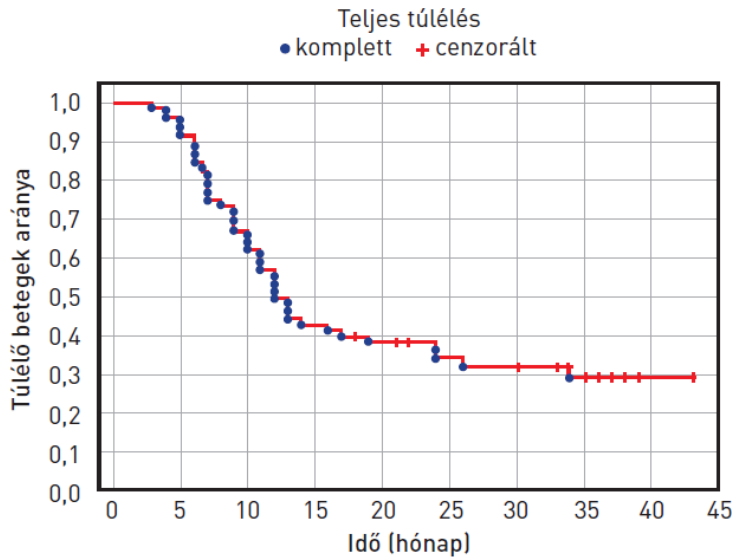
Második target terápias vizsgálatunkban 118 BRAF pozitív, metasztatikus melanómában szenvedő, OEP/NEAK finanszírozás keretein belül BRAF-MEK gátló kezelésben részesült betegeinkkel szerzett klinikai tapasztalatainkat összegeztük. Célunk a terápia hatékonyságának megállapítása, valamint a mellékhatások feltérképezése volt. 2015 novembere és 2018 decembere között 118 betegünkönél (100,0%) alkalmaztunk kombinációs kezelést. 80 (67,8%) beteg kapott dabrafenib+trametinib kezelést, 38 (32,2%) beteg vemurafenib+cobimetinib terápiát. A betegpopulációs adatokat a 17. táblázatban részletezzük.

A betegek nembeli eloszlása: 60 férfi (51%) és 58 nő (49%) volt a vizsgálatban. V+C kezelésnél 18 (47,4%), D+T terápiánál 42 (52,5%) volt a férfiak, illetve 20 (52,6%); 38 (47,5%) volt a nők aránya.

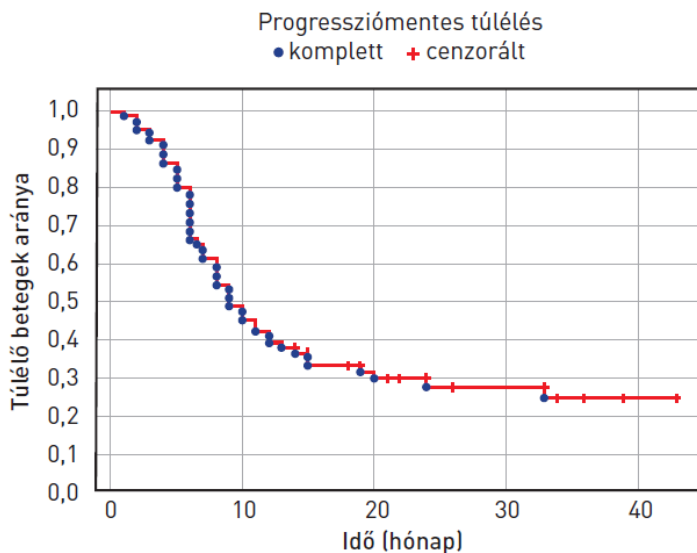
17. táblázat: Vemurafenib+cobimetinib és dabrafenib+trametinib terápiában részesített betegeink paraméterei [26]

	vemurafenib + cobimetinib	dabrafenib+trametinib
Paraméterek	n (%)	n (%)
Összes	38 (100%)	80 (100%)
Kor átlag (min-max)	60,7 (26-81)	58,8 (29-92)
Nem		
Férfi	18 (47,4%)	42 (52,5%)
Nő	20 (52,6%)	38 (47,5%)
Breslow érték (mm) átlag (megoszlás)	6,3 (0,01-26,0)	4,5 (0,36-33,0)
ECOG státusz		
0	28 (73,7%)	72 (90%)
1	10 (26,3%)	7 (8,7%)
2	0 (0%)	2 (2,3%)
Stádium		
irreszekábilis	4 (10,5%)	4 (5%)
M1a	4 (10,5%)	3 (3,8%)
M1b	12 (31,6%)	6 (7,5%)
M1c	18 (47,4%)	67 (83,7%)
Emelkedett LDH érték	17 (45%)	29 (36%)
Terápia		
Első vonal	31 (81,6%)	79 (98,8%)
Többedvonallal	7 (18,4%)	1 (1,2%)
Agyi metasztázis n (%)	0 (0%)	39 (49%)

Az átlagéletkoruk dabrafenib+trametinib esetén 58,8 év volt, míg vemurafenib+cobimetinibnél 60,7 év. Az átlagos Breslow tumorvastagság 6,3 mm a vemurafenib+cobimetinib csoportban és 4,5 mm a dabrafenib+trametinib esetén. A terápia kezdetekor mért LDH szint 45%-ban emelkedett volt vemurafenib+cobimetinibnél, és 36%-ban dabrafenib+trametinibnél. Az AJCC 7. verziójának stádiumbeosztása alapján a betegek 83,7%-a M1c stádiumú volt, melyből 39 esetben (49%), a dabrafenib+trametinib csoportban cerebrális metasztázis is része volt a disszeminációnak a terápia megkezdésekor. A vemurafenib+cobimetinib alcsoport betegeinél cerebrális metasztázis nem volt a disszemináció része a terápia megkezdésekor, a betegek 47,4%-a volt M1c stádiumban. A medián követési idő a dabrafenib+trametinib terápiában 12 hónap (3-43), a vemurafenib+cobimetinib kezelésben részesülő csoportban 18 hónap volt (3-43). A terápia eredményességét vizsgálva objektív választ dabrafenib+trametinib terápia mellett a betegek 82%-ában (7% komplett remisszió, 75% parciális remisszió), értünk el. 8%-ban stabil betegséget, 10%-ban progresszív betegséget észleltünk. A medián PFS 8,5 hónapnak, a medián OS 12 hónapnak bizonyult (22-23. ábra).

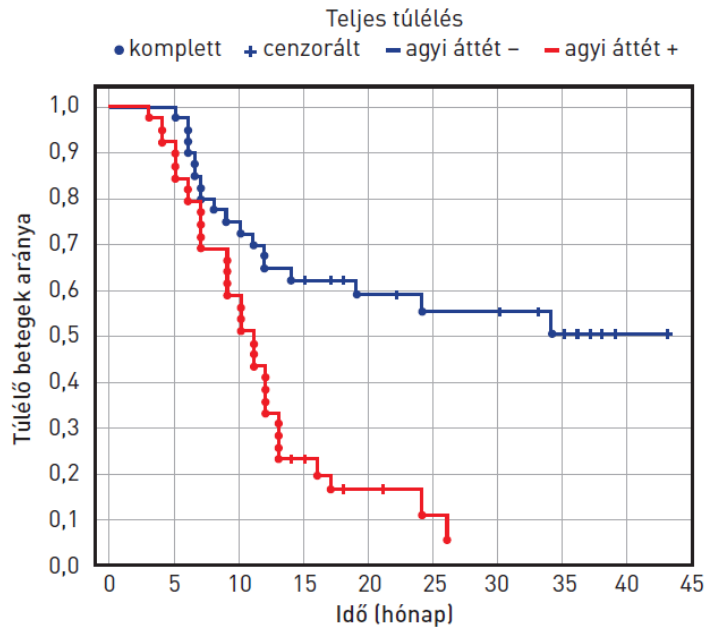


22. ábra: Az OS Kaplan-Meier görbéje dabrafenib+trametinib terápiával. Medián OS:12 hónap. [26]

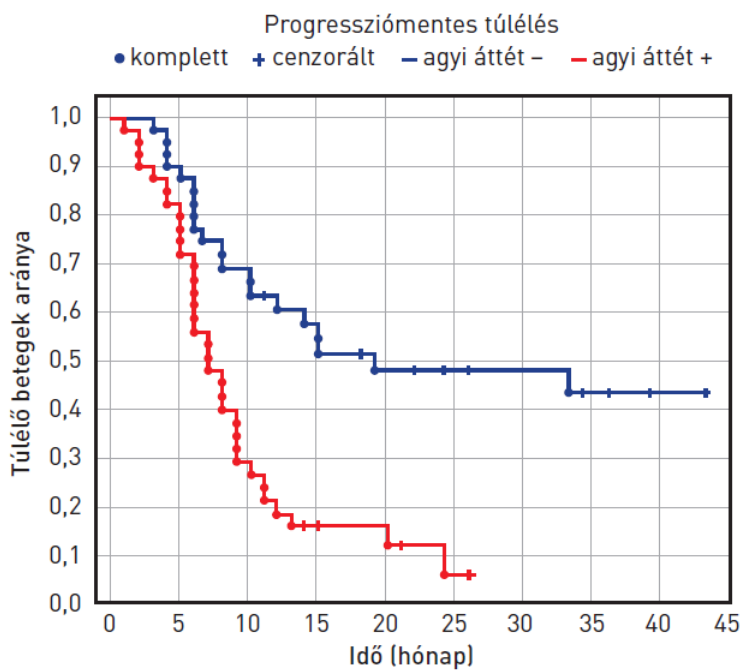


23. ábra: A PFS Kaplan-Meier görbéje dabrafenib+trametinib terápiával. Medián PFS: 8,5 hónap. [26]

A dabrafenib+trametinib terápiában részesülő betegeknél elemeztük a hatékonyságot a cerebrális metasztázisú és az agyi áttétől mentes betegcsoportokban is. A szelektált, terápia kezdetekor agyi metasztázisú alcsoportot vizsgálva szignifikáns negatív összefüggést észleltünk a medián PFS ($p \leq 0,0002$), valamint a medián OS ($p \leq 0,0001$) vonatkozásában. A terápia kezdetekor a disszemináció részét képező cerebrális metasztázisú alcsoportban 11 hónapos medián OS (3-26), valamint 7 hónapos (1-26) medián PFS értékeket értünk el. A dabrafenib+trametinib terápiában részesülő cerebrális metasztázisban nem szenvedő betegeknél jelentősen jobb mutatókat detektáltunk: medián OS 18,5 hónap (5-43), medián PFS 14 hónap (3-43) volt (24-25. ábra).

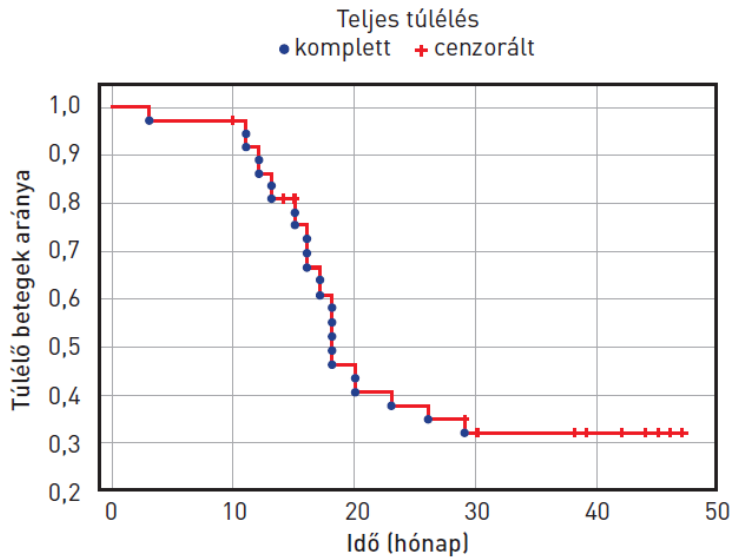


24. ábra: Kaplan-Meier OS görbék cerebrális metasztázis vs. attól mentes betegeknél dabrafenib+trametinib terápia mellett. Az agyi metasztázis jelenléte a terápia kezdetekor szignifikáns negatív összefüggést mutatott a teljes túléléssel $p < 0,0001$. [26]

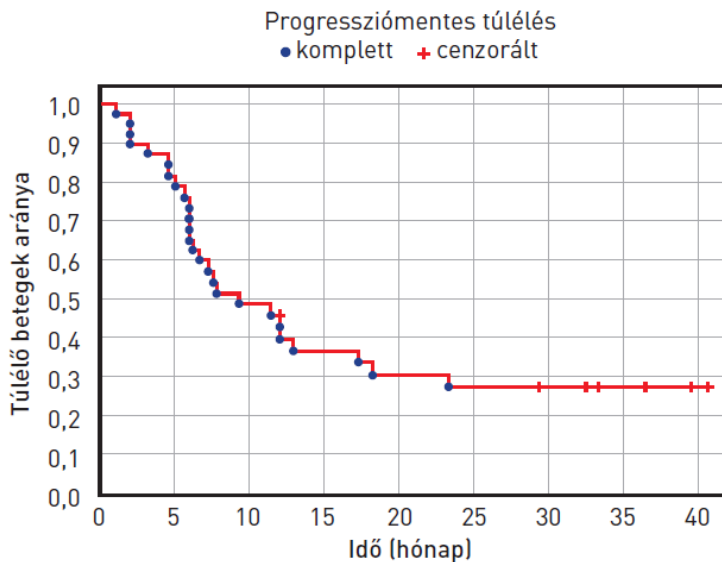


25. ábra: Kaplan-Meier PFS görbék cerebrális metasztázis vs. attól mentes betegeknél dabrafenib+trametinib terápia mellett. Az agyi metasztázis jelenléte a terápia kezdetekor szignifikáns negatív összefüggést mutatott a progressziómentes túléléssel $p = 0,0002$. [26]

Vemurafenib+cobimetinib terápia esetén a betegek 76%-ában találtunk objektív választ (15% komplett remisszió, 61% parciális remisszió). A betegek 14%-ánál stabil betegséget értünk el, 10%-nál progressziót észleltünk. A medián PFS 8 hónapnak, a medián OS 18 hónapnak bizonyult (26-27. ábra).

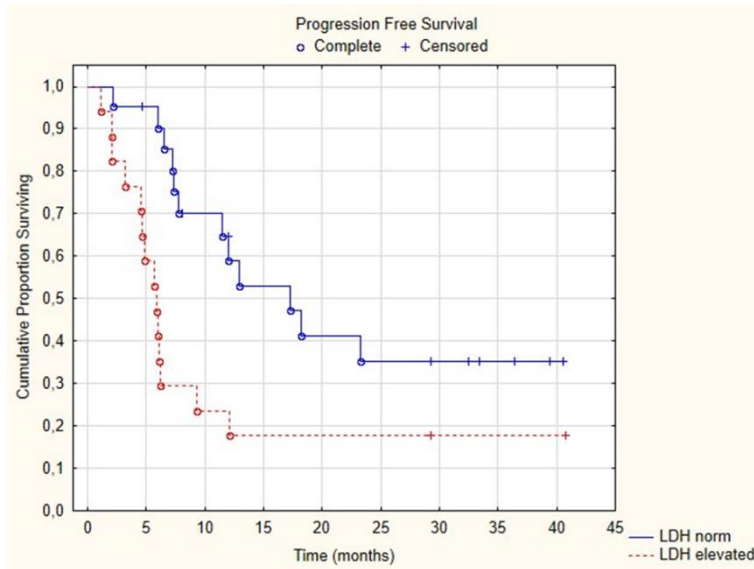


26. ábra: Az OS Kaplan-Meier görbéje V+C csoportban, medián OS:18 hónap. [26]

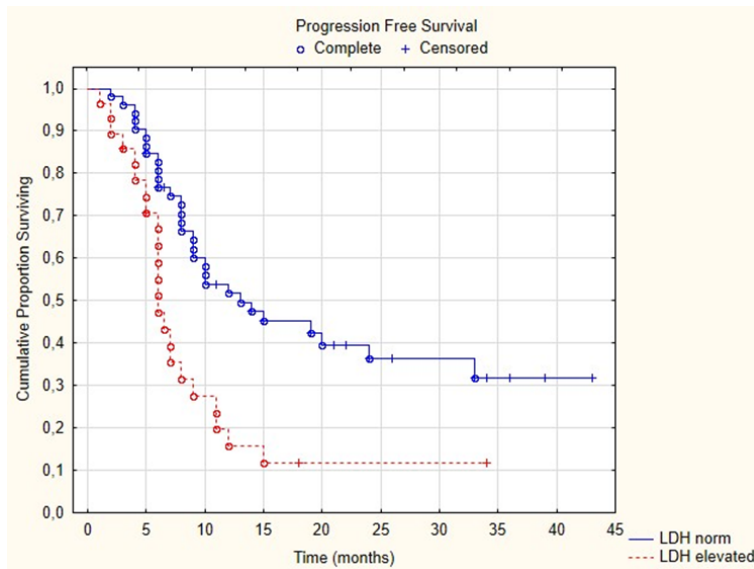


27. ábra: A PFS Kaplan-Meier görbéje V+C csoportban medián PFS: 8 hónap [26]

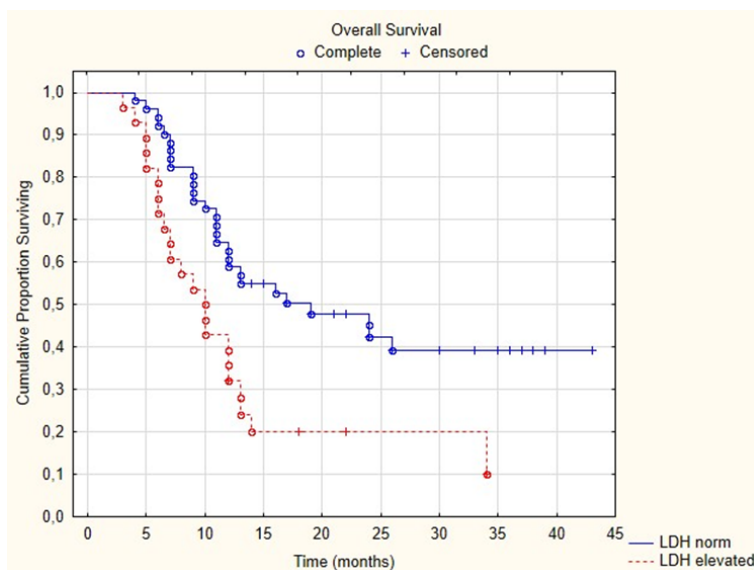
Mindkét kombinációs terápiával 90%-os betegségkontroll rátát értünk el. Komplet remissziót 6-6 beteg esetében (15% vemurafenib+cobimetinib kombinációval, 7% dabrafenib-trametinib kombinációval) mutattunk ki. A terápia kezdetekor mért normál értéket meghaladó LDH szint és a progressziómentes túlélés között a vemurafenib+cobimetinib csoportban ($p=0,0184$), valamint a dabrafenib+trametinib csoportban ($p=0,0042$) is szignifikáns negatív összefüggést mutattunk ki, a teljes túléléssel azonban az LDH szint csupán a dabrafenib+trametinib csoportban mutatott szignifikáns összefüggést ($p=0,0056$) (28-30. ábra).



28. ábra: A PFS Kaplan-Meier görbéi V+C terápia mellett normál és emelkedett LDH szintnél. A terápia kezdetekor mért LDH szint a progressziómentes túléléssel szignifikáns összefüggést mutatott ($p=0,0184$) [27]



29. ábra: A PFS túlélés Kaplan-Meier görbéi D+T terápia mellett normál és emelkedett LDH szintnél. A terápia kezdetekor mért LDH szint a progressziómentes túléléssel szignifikáns összefüggést mutatott ($p=0,0042$) [27]



30. ábra: A túlélés (OS) Kaplan-Meier görbéi normál és emelkedett LDH szint mellett D+T terápiánál. A terápia kezdetekor mért LDH szint a teljes túléléssel szignifikáns összefüggést mutatott ($p=0,0056$) [27]

A terápiák a klinikai vizsgálatoknak megfelelően jól tolerálhatóak voltak. A mellékhatásokat CTCAE 4.03 verziója alapján osztályoztuk.

A dabrafenib+trametinib csoportban leggyakrabban emelkedett CPK enzim értéket (24%), májenzim értékeket (13%), lázat (13%), hasmenést (8%), papulo-pustulosus kiütéseket (9%) és leukocytopeniát (6%) észleltünk. A betegek 2%-ában a trametinib mellékhatásaként szerózus retinopátia jelentkezett. Grade 3-4 fokozatú mellékhatást az esetek csupán 13%-ában találtunk (18. táblázat). Dózismodifikációra 20%-ban volt szükség, viszont egy betegnél sem kellett dabrafenib+trametinib kombinációval a terápiát véglegesen abbahagynunk. A mellékhatások nagy hányada a terápia első 2 hónapjában jelentkezett. Terápia felfüggesztés dabrafenib okozta mellékhatás miatt 24%-ban történt, trametinib okozta mellékhatás miatt 19%-ban. 11 betegnél (14%) 1-es szintű (75%-os dózis) dózismodifikáció történt a dabrafenib terápiában, illetve 3-3%-ban 1-es és 2-es szintű dóziscsökkentés trametinib terápiában.

18. táblázat: D+T terápiánál észlelt mellékhatások összefoglaló táblázata [27]

Mellékhatások	Minden Grade n (%)	Grade 1-2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
CPK emelkedés	19 (24%)	14 (18%)	5 (6%)	-
Májfunkciós eltérések	10 (13%)	6 (8%)	4 (5%)	-
Láz	10 (13%)	10 (13%)	-	-
Rash	8 (10%)	7 (9%)	1 (1%)	-
Diarrhoea	6 (8%)	6 (8%)	-	-
Leukocytopenia	5 (6%)	5 (6%)	-	-
Hypertonia	2 (3%)	2 (3%)	-	-
Szerózus retinopátia	2 (3%)	2 (3%)	-	-
Arthralgia	2 (3%)	2 (3%)	-	-
Köhögés	2 (3%)	2 (3%)	-	-
Hypertonia	2 (3%)	2 (3%)	-	-
Vasculitis	1 (1%)	-	1 (1%)	-
Panniculitis	1 (1%)	1 (1%)	-	-

Vemurafenib+cobimetinib terápiával leggyakrabban emelkedett májenzim értékeket (50%), maculopapulózus, illetve papulo-pustulózus kiütés jelenlétét (34%), hasmenést (39%), emelkedett CPK szintet (32%), fényérzékenységet (29%) észleltünk. A betegek 13%-ában cobimetinib mellékhatásaként szerózus retinopátia jelentkezett. Neutrofil

panniculitist 3 betegnél észleltünk (8%). Második primer melanoma ebben a betegcsoportban 1 betegnél jelentkezett a terápia alatt, keratoacanthoma, kután laphám carcinoma pedig 1-1 esetben (5%). Grade 3-4 fokozatú mellékhatást 49,5%-ban detektálunk. Dózismodifikációra 11 betegnél volt szükség, 9 betegnél (24%) 1-es szintű dózismodifikáció történt vemurafenibbel, valamint cobimetinibbel (75%-os dózis), 2 betegnél 2-es szintű vemurafenib (50%-os dózis) dózismodifikációra kényszerültünk. Terápia időleges felfüggesztésére 42%-ban volt szükség, 16 betegnél vemurafenib okozta mellékhatás miatt és 14 betegnél, 37%-ban cobimetinib okozta mellékhatás miatt (19. táblázat).

6 betegnél a cobimetinib terápia (16%), 2 betegnél a vemurafenib (5%) terápia végleges abbahagyására kényszerültünk.

19. táblázat: V+C terápiával észlelt mellékhatások összefoglaló táblázata [27]

Mellékhatások	Minden Grade n (%)	Grade 1-2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Májfunkciós eltérések	19 (50%)	13 (34%)	6 (16%)	-
Diarrhoea	15 (39%)	12 (31%)	3 (8%)	-
Rash	13 (34%)	12 (31%)	5 (13%)	-
CPK emelkedés	12 (32%)	8 (21%)	2 (5%)	2 (5%)
Fotoszenzitivitás	11 (29%)	11 (29%)	-	-
Arthralgia	11 (29%)	11 (29%)	-	-
Látászavar	9 (24%)	9 (24%)	-	-
Follicularis hyperkeratosis	6 (16%)	6 (16%)	-	-
Szerózus retinopátia	5 (13%)	5 (13%)	-	-
Leukocytopenia	4 (10%)	4 (10%)	-	-
Panniculitis	3 (8%)	3 (8%)	-	-
Szájüregi aphta	2 (5%)	2 (5%)	-	-
QTcB emelkedés	1 (2,5%)	-	1 (2,5%)	-
Laphám karcinoma	1 (2,5%)	-	1 (2,5%)	-
Keratoacanthoma	1 (2,5%)	1 (2,5%)	-	-
Melanoma			1 (2,5%)	

A mellékhatások nagy hányada a terápia első 2 hónapjában jelentkezett mindkét kombinációs terápia esetén.

5.4 Az ipilimumab terápia klinikai vizsgálatai

5.4.1 Az anti-CTLA 4 (ipilimumab) klinikai hatékonyságának és toxicitásának vizsgálata az OOI betegeinél [11]

2010 decembere és 2015 júliusa között előrehaladott melanomában szenvedő 47 betegnél alkalmaztuk a kezelést. A betegek átlagéletkora 57 (26-83) év volt, 57% férfi, 43% nő részesült a terápiában. Valamennyi beteg ECOG 0-1 státuszban volt.

44 (94%) kután melanoma miatt indikáltuk a kezelést, 25 betegnél (53%) a primer tumor T₃₋₄ kategóriába tartozott, TIL 19 (40%) betegnél volt jelen. BRAF mutáció 18 betegnél (38%), NRAS mutáció pedig 13 esetben (28%) került kimutatásra.

A terápia megkezdésekor 25 beteg (53%) volt M1c stádiumban, 10 (21%) M1b, 6 (13%) M1a, szintén 6 beteg (13%) volt III-as irreszekábilis stádiumban. Három vagy annál több metasztatikus szerv volt érintett 13 betegnél (28%), a fennmaradó 34 (72%) betegnél háromnál kevesebb volt az áttétes szervek száma. 6 betegnél (13%) a terápia megkezdésekor agyi metasztázis is kimutatott volt. Az LDH érték 35 betegnél (75%) a normál tartomány felső határának másfélszerese alatt volt. 28 beteg (60%) erősen előkezelt volt, legalább két különböző összetételű kemoterápiában részesült.

35 beteg (75%) az előírt 4 ciklust megkapta, 2 betegnél (4%) a kezelés komplettálása 4-es fokozatú mellékhatás miatt nem volt lehetséges, 10 betegnél (21%) progresszió miatt nem került sor a terápia folytatására. A terápiát követően progresszió miatt 23 beteg (49%) további szisztémás kezelést kapott, 6 beteg (13%) BRAF inhibitor monoterápiát, 6 PD-1 gátló kezelést, 18 (38%) pedig kemoterápiát kapott. A Kiterjesztett Hozzáférési Program keretein belül reindukcióra is lehetőség volt, ez 3 betegnél került alkalmazásra [11] (20. táblázat).

A terápiás válasz értékelésére 10 (1-61) hónap medián követési idővel 42 (89%) betegnél került sor, 5 esetben feltételezett, de nem igazolt progresszió miatt 12 héten belüli exitus következett be. A legjobb terápiás válasz (irBORR) 17% volt, 5 (12%) komplett, 2 (5%) parciális remisszió alakult ki. 10 betegnél (24%) stabil betegség, 25 esetben (60%) progresszió következett be. A betegségkontroll ráta a 24. héten 40% volt. Mindhárom reindukcióban részesült betegnél PD következett be.

A medián PFS kezelt betegeinknél 2,7 hónap (95% CI: 0,1-5,4), a medián teljes túlélés a terápia megkezdésétől 9,8 hónap (95% CI: 4,7-14,9) volt. Az egyéves túlélés 40%, a

kétéves 28% volt. A követési idő során 47-ből 40 beteg meghalt (85%), 39 beteg a daganat progressziója, egy pedig (2%) Grade 5-ös gyógyszer mellékhatás miatt (21. táblázat).

20. táblázat: Az ipilimumab terápia betegeinek paraméterei [14]

Klinikai paraméter	Érték	Klinikai paraméter	Érték
Kezelt betegek száma, n	47	AJCC-stádium, n (%)	
Életkor, év – medián (tartomány)	57 (26–83)	III (irreszekábilis)	6 (13)
Nem, n (%)		IV M1a	6 (13)
Férfi	27 (57)	IV M1b	10 (21)
Nő	20 (43)	IV M1c	25 (53)
Primer tumor stádiuma, n (%)		Agyi áttét, n (%)	
T1-T2	15 (32)	Jelen van	6 (13)
T3-T4	25 (53)	Nincs	41 (87)
Ismeretlen	7 (15)	Előző terápiaik száma, n (%)	
Tumor kiindulási helye, n (%)		1	19 (40)
Bőr	44 (94)	≥2	28 (60)
Uveális	2 (4)	Kiindulási LDH-érték, n (%)	
Nyálkahártya	1 (2)	≤1,5× normál felső határa	35 (75)
TIL jelenléte a primer tumorban, n (%)		>1,5× normál felső határa	11 (23)
Jelen van	19 (41)	Ismeretlen	1 (2)
Hiányzik	18 (38)	Metasztatikus szervek száma, n (%)	
Ismeretlen	10 (21)	<3	34 (72)
Mutációs státusz, n (%)		≥3	13 (28)
BRAF+NRAS-	18 (38)	Ipilimumab ciklusok száma, n (%)	
BRAF-NRAS+	8 (17)	1	4 (8)
BRAF-NRAS-	13 (28)	2	2 (4)
Ismeretlen	8 (17)	3	6 (13)
ECOG-státusz, n (%)		4	35 (75)
0	35 (75)	Ipilimumabterápiát követő kezelés, n(%)	
1	12 (25)	BRAF-inhibitor	6 (13)
2	0	PD-1-inhibitor	6 (13)
		ipilimumab-reindukció	3 (6)
		citotoxikus	18 (38)
		nem történt további kezelés	24 (51)

21. táblázat: Hatékonyság ipilimumab terápiánál (RR, PFS, OS) [14]

Paraméterek	Érték
Komplett válasz, n (%)	5 (12%)
Parciális válasz, n (%)	2 (5%)
Stabil betegség, n (%)	10 (24%)
Progresszió, n (%)	25 (60%)
Legjobb terápiás válasz ráta (%)	17%
Betegségkontroll-ráta (%)	40%
PFS, hónap – medián (95% CI)	2,7 (0,1–5,4)
OS, hónap – medián (95% CI)	9,8 (4,7–14,9)
6 hónapos OS (%)	70%
12 hónapos OS (%)	40%
24 hónapos OS (%)	28%

A 47 betegből 19-nél (40%) lépett fel autoimmun mellékhatás, 6 (13%) Grade 3-as vagy annál magasabb fokozatú volt. Leggyakrabban bőrtünetek jelentkeztek, 17 betegnél (36%) diagnosztizáltunk bőrgyulladást, maculo-papulosus exanthemát. 6 esetben (13%) gasztrointesztinális mellékhatások, colitis jelentkezett. A Grade 5-ös nemkívánatos esemény perforációt okozó colitis miatt következett be. 2 betegnél Grade 3-4 fokozatú nephritis lépett fel, szintén 2 betegnél mellékvesekéreg elégtelenség és hypohysitis alakult ki. Egy betegnél igen ritka mellékhatásként Grade 3-as panophtalmitis alakult ki (7. kép).



7. kép: Grade 3-as ophtalmitis ipilimumab terápia mellékhatásaként, nagy dózisu szteroid kezelésre gyógyult. (Az OOI fotóarchívumából.)

Az autoimmun mellékhatásokat magas dózisu kortikosteroid terápiával (2-3 mg metilprednizolon/tskg) és/vagy dóziseltolással kezeltük, egyéb immunszuppresszív kezelésre (influximab, micofenolát mofetil) nem került sor.

A toxicitás és a terápia hatékonysága között nem találtunk összefüggést.

5.4.2 A 10 mg/tskg ipilimumab terápia hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata 3 mg/tskg ipilimumab terápiával összehasonlítva, randomizált kettős vak hármás fázisú multicentrikus vizsgálat [4;5]

2012. február 29. és július 9. között 831 beteg került szűrésre, 727 betegnél történt randomizáció. 365 beteg került a 10 mg/tskg csoportba, 362 beteg pedig az alacsonyabb

dózisú 3 mg/tskg ipilimumab csoportba. Az adatbázis 2016. március 18-án a tanulmány befejeztekor lezárásra került. 43 hónap minimum követési idővel az ipilimumab medián dózisszáma 4,0 volt a magasabb dózisú csoportban, 212 beteg (58%) a 4 dózist komlettálta, a 3 mg/tskg csoportban 241 (67%) kapta meg a négy dózist. Az adatbázis zárásakor a terápia megismétlésére a magasabb dózisú csoportban 23 betegnél (6%) és 32 betegnél (9%) a 3 mg/tskg csoportban került sor (22.táblázat).

A gyógyszeradás felfüggesztésére progresszió miatt a 10 mg/tskg csoportban 109 betegnél (30%), a 3 mg/tskg csoportban 155 betegnél (43%), tehát magasabb arányban került sor. Ezzel szemben fordított volt az arány a nemkívánatos események miatt felfüggesztett terápiánál, 24% vs. 10%.

Az OS tekintetében a medián követési idő 14,5 hónap volt a 10 mg/tskg csoportban, ill. 11,2 hónap az alacsonyabb dózisú kategóriában. A kezelni szándékozott populációban 541 beteg halt meg a vizsgálat során, 262 (72%) a magasabb dóziszánál, 279 (77%) az alacsonyabb dózisú ipilimumab terápiánál. A medián OS 15,7 hónap volt a 10 mg/tskg csoportban, míg 11,5 hónap az alacsonyabb dóziszánál (HR:0,84, 95%CI 0,70-099; p=0,04). Az egyéves OS 54,3%, illetve 47,6% volt; a kétéves OS 38,5%, illetve 31,0%, a 3 éves OS 31,2% vs. 23,2% volt. Tünetekkel nem járó agyi metasztázisa 65 betegnek volt a 10 mg/tskg csoportban, 62 betegnek a 3 mg/tskg csoportban. A medián OS 7,0 hónap, illetve 5,7 hónap volt cerebrális metasztázis esetén.

A medián PFS mindkét terápiás csoportban 2,8 hónap volt. Szintén hasonló volt a két csoportnál az objektív terápiás válasz és a betegségkontroll arány, mint ahogy a medián terápiás válasz időtartama is. A stabil betegség medián időtartama a magasabb dóziszánál 5,6 hónap, az alacsonyabbnál 3,0 hónap volt.

22. táblázat: A betegek jellemzői [5]

	Ipilimumab 10mg/tskg (n=365)	Ipilimumab 3 mg/tskg (n=362)
Kor (év)	62 (49-70)	62 (51-71)
<65, n (%)	224 (61%)	208 (57%)
≥ 65 n (%)	141 (39%)	154 (43%)
Nem		
Férfi, n (%)	219 (60%)	231 (64%)
Nő, n (%)	146 (40%)	131 (36%)
Rassz		
Kaukázusi, n (%)	361 (99%)	359 (99%)
Fekete vagy afroamerikai, n (%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Ázsiai, n (%)	2 (1%)	1 (<1%)
Egyéb, n (%)	1 (<1%)	1 (<1%)
ECOG performance státusz		
0, n (%)	262 (72%)	253 (70%)
1, n (%)	103 (28%)	109 (30%)
M stádium		
M0, M1a vagy M1b, n (%)	136 (37%)	142 (39%)
M1c agyi metasztázis nélkül, n (%)	164 (45%)	158 (44%)
M1c agyi metasztázissal, n (%)	65 (18%)	62 (17%)
Melanoma korábbi kezelése		
Igen, n (%)	205 (56%)	205 (57%)
Nem, n (%)	160 (44%)	157 (43%)
Korábbi terápia		
Szisztémás kezelés, n (%)	206 (56%)	205 (57%)
Radioterápia, n (%)	107 (29%)	96 (27%)
Sebészi kezelés, n (%)	359 (98%)	346 (96%)
LDH szint		
normál tartomány alatt, n (%)	222 (61%)	219 (60%)
normál tartomány felett, n (%)	133 (36%)	136 (38%)
normál tartomány kétszerese alatt, n (%)	321 (88%)	306 (85%)
normál tartomány kétszerese fölött, n (%)	34 (9%)	49 (14%)
nincs adat, n (%)	10 (3%)	7 (2%)
AJCC stádium		
III, n (%)	35 (10%)	35 (10%)
IV, n (%)	330 (90%)	327 (90%)
BRAF státusz		
V600 mutáció, n (%)	75 (21%)	75 (21%)
Egyéb mutáció, n (%)	5 (1%)	4 (1%)
Mutáció nélkül, n (%)	225 (62%)	237 (65%)
Ismeretlen, n (%)	60 (16%)	46 (13%)

Ascierto PA et al.: Lancet Oncol. 2017 May;18(5):611-622. alapján [5]

286 (79%) betegnél fordult elő terápiához köthető adverse esemény a 10 mg/tskg csoportban, míg 228 (63%) a 3 mg/tskg-os csoportban. A magasabb dózisonál a leggyakoribb mellékhatás 37 betegnél (10%) a diarrhoea volt, ami 21 betegnél (6%) fordult elő kisebb dózisonál, colitis 19 esetben (5%) vs. 9 (2%). Májenzim emelkedés 12 (3%) vs.

2 (1%), hypophysitis 10 (3%) vs. 7 (2%) volt. Terápiához köthető súlyos mellékhatás (serious adverse event) 137 betegnél (37%), illetve a másik csoportban 66 betegnél (18%) volt. A terápia felfüggesztéséhez vezető adverse események aránya sokkal gyakoribb volt a 10 mg/tskg-os csoportban, 114 betegnél (31%) fordult elő, szemben az alacsonyabb dózis 68 betegével (19%); 3-4 fokozatú adverse események 24, illetve 12%-ban fordultak elő.

Az immunrendszerhez köthető adverse események, amelyeket a vizsgáló a terápiával összefüggőnek talált, 269 betegnél (74%) fordultak elő a magasabb dózisonál, ezeknek 30%-a volt 3-4-es fokozatú. Az alacsonyabb dózisonál 197 (54%) esetben jelentkezett autoimmun mellékhatás, 14%-ban 3-4-es fokozatban. A leggyakoribb autoimmun mellékhatások a diarrhoea (37% vs. 23%), a bőrkiütés (26% vs. 14%) és a bőrviszketés (23% vs. 22%) voltak.

A biztonságossági vizsgálat betegcsoportjában 239 (66%) halt meg magasabb dózisonál a betegség progressziójának következtében, míg 257 (71%) a 3 mg/tskg-os csoportban. 6 beteg halt meg a terápiával összefüggő adverse esemény következtében, 4 beteg a 10 mg-os csoportban, amit teljes állapotromlást okozó diarrhoea, fulmináns colitis, valamennyi szervre kiterjedő működési zavar és bélperforáció okozott, míg 2 az alacsonyabb dózisonál, ami multifokális vastagbél perforáció következtében, valamint diarrhoea és colitis és miocardialis infarktus következtében lépett fel.

Az EORTC-QLQ C30 kérdőív mindkét csoportban klinikailag szignifikáns rosszabbodást mutatott ki a terápia kezdetétől annak befejezéséig, ezzel ellentétben az EQ-5D index (European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire) csökkenése csak a 10 mg/tskg-os csoportban mutatott ki statisztikailag igazolható romlást. A terápia életminőségre gyakorolt hosszútávú hatásai nem kerültek megállapításra, mivel a terápia befejezte után életminőségi vizsgálatok nem történtek.

Az 5 éves követés adatszárása 2017. szeptemberében volt, a betegek medián 4 (1-16) és szintén 4 (1-11) ipilimumab dózist kaptak a 10 mg/tskg, illetve a 3 mg/tskg csoportokban. Az ipilimumab kezelést követően 38%-ban és 39%-ban kaptak egyéb terápiát, amiből immunterápia 18% és 15%, célzott 10% és 13% volt. Az adatszáráskor a betegek adatai 61 hónapos minimális követéssel kerültek elemzésre, 14,5 hónapos (0,6-64,0) és 11,2 hónapos (0,1-64,2) medián követéssel. A kezdeti vizsgálattal azonosan az OS szignifikánsan hosszabb volt a 10 mg/tskg-os csoportban, mint a 3 mg/tskg dózisonál (HR 0,84, 95%CI 0,71-0,99; p=0,04). A medián OS 15,7 és 11,5 hónap volt. Az 5 éves túlélés magasabb

dózisnál 25%, alacsonyabbnál pedig 19% volt. Alcsoport vizsgálatokban leíró OS analízis történt. Tünetekkel nem járó, a terápia kezdetekor kimutatott agyi metasztázis esetében a medián OS 7,0 hónap volt a 10 mg/tskg-os csoportban és 5,7 hónap a 3 mg/tskg dóziszánál; az öt éves OS 13%, illetve 6% volt. A BRAF-vad típusú tumoroknál magasabb dóziszánál a medián OS 13,8 hónap volt, az alacsonyabbnál pedig 11,2 hónap. Ezzel szemben BRAF mutáció esetében a medián OS 33,2 hónap, illetve 19,7 hónap volt. Az 5 éves OS 35% volt 10 mg/tskg-nál, az alacsonyabb dóziszánál nem került meghatározásra tekintettel arra, hogy hiányosak voltak a betegek adatai, de a 4 éves OS 23% volt. Normál tartományon belüli LDH értékeknél a magasabb dóziszánál 28%, alacsonyabb dóziszánál pedig 23% volt az 5 éves OS. Emelkedett LDH-nál 20%, illetve 9% volt az 5 éves túlélés a magasabb és az alacsonyabb dóziszánál. Egyéb alcsoportokban (életkor, M stádium, ECOG-státusz, előzetes terápia) is a magasabb dóziszánál voltak kedvezőbbek a túlélési eredmények.

Az aktualizált biztonságossági vizsgálat a reindukciós kezeléseket elemezte, az eredmények megfeleltek a korábbi adatoknak. Itt is a nagyobb dóziszánál jelentkeztek gyakrabban a mellékhatások, a leggyakoribb 3-4-es fokozatú, terápiához köthető mellékhatások a nagyobb dóziszánál a diarrhoea (11%), colitis (6%), májenzim emelkedés (4%), a kisebb dóziszánál diarrhoea (6%), colitis (3%) és hypophysitis (2%) voltak. Terápia felfüggesztésére 34%-ban, illetve 19%-ban került sor nemkívánatos esemény miatt, ezek közül Gr 3-4-es mellékhatások miatt 26%, illetve 12%-ban.

Ebben az 5 éves követési tanulmányban terápiás mellékhatáshoz köthető haláleset nem fordult elő.

5.4.3 Az ipilimumab terápia klinikai biomarkereinek elemzése [11]

A terápiás válasz és a vizsgált klinikopatológiai biomarkerek analízisének a kiindulási abszolút eozinofil sejtszám és az eozinofil/limfocita arány szignifikánsan magasabb volt PD esetében a 12. és 16. héten. Százalékos különbséget találtunk a progrediáló és nem progrediáló betegeknél a 12. és 16. héten a terápia megkezdésekor mért vérsejtsüllyedés vonatkozásában, ami a 24. hétre szignifikánsnak bizonyult.

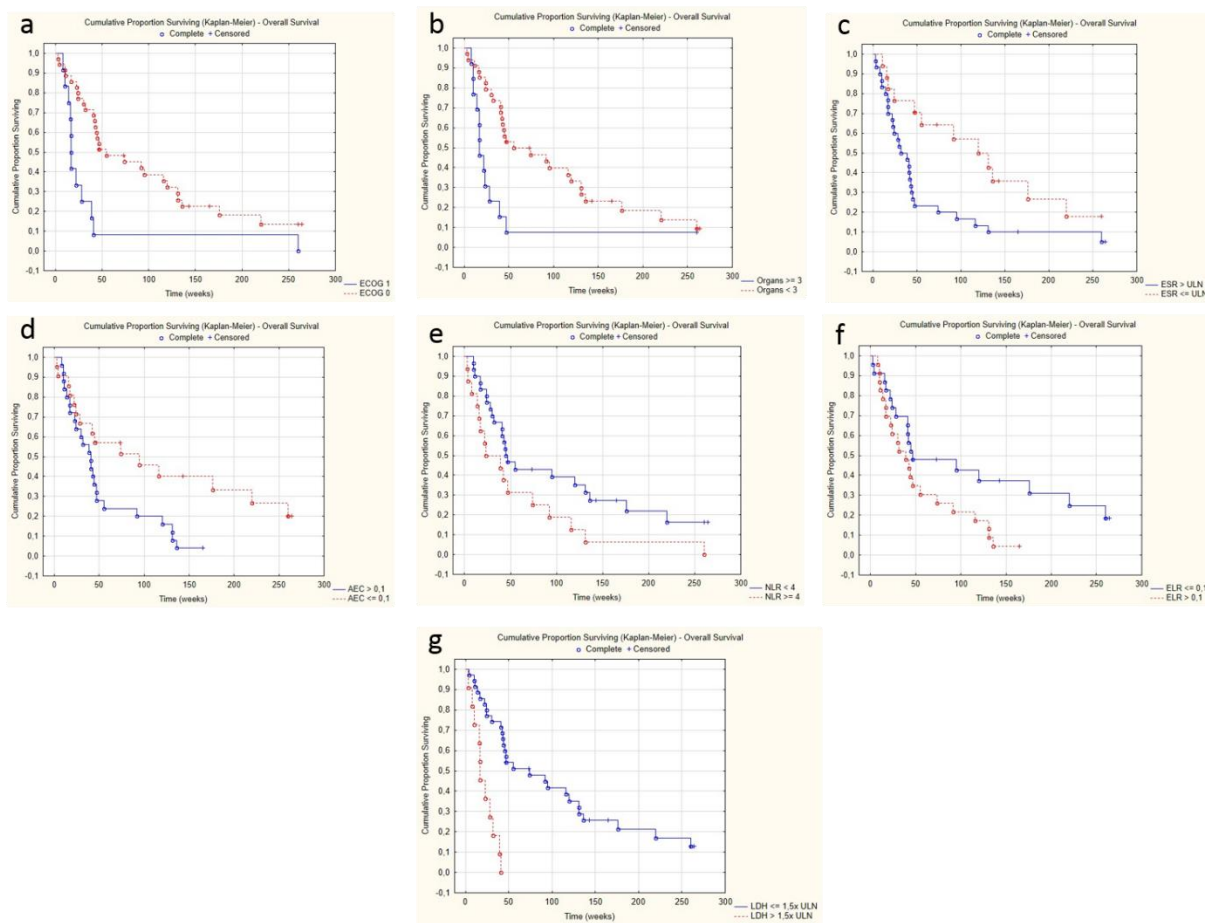
Nem találtunk szignifikáns összefüggést a primer tumor BRAF és NRAS mutációja, illetve az egyéb vizsgált paraméterek és a terápiás válasz között. Megjegyezzük azonban, hogy az LDH érték a progrediáló betegeknél a terápia kezdetekor, a 12., 16. és 24. héten is százalékosan magasabb volt.

A PFS és a klinikai markerek összefüggésének vizsgálatánál egyváltozós analízissel azt találtuk, hogy a normál tartomány másfélszeresét meghaladó kiindulási LDH és ESR, valamint a 0,1 G/L AEC szignifikáns negatív összefüggést mutatott a progressziómentes túléléssel ($p=0,0323$; $p=0,0340$; $p=0,023$). Többváltozós vizsgálattal azonban a vizsgált paraméterek közül egyik sem bizonyult a PFS független prediktorának.

Az OS és a vizsgált paraméterek összefüggését egyváltozósan analizálva negatív kapcsolatot találtunk a kiinduláskori magas LDH érték, véresejtsüllyedés, a 4 vagy annál nagyobb neutrofil/limfocita arány, a magasabb eozinofil sejtszám, a 0,1 értéket meghaladó eozinofil/limfocita arány, az ECOG státusz, és a metasztázissal érintett szervek száma között (23. táblázat) (31. ábra).

23. táblázat: A klinikai paraméterek kiindulási értékeinek összefüggése a túléléssel, egyváltozós analízis (log-rank teszt) [14]

Klinikai paraméterek	Hazard ratio	95% CI	p-érték
ECOG-státusz >0	2,898	1,427–5,886	0,0153
Áttétes szervek száma ≥ 3	2,555	1,265–5,159	0,0300
ESR >1 \times ULN	2,367	1,884–4,716	0,0084
AEC >0,1 G/L	2,304	1,142–4,648	0,0193
NLR ≥ 4	1,970	1,035–3,750	0,0475
ELR >0,1	6,105	1,302–25,628	0,0401
LDH >1,5 \times ULN	6,565	2,695–15,996	0,0029



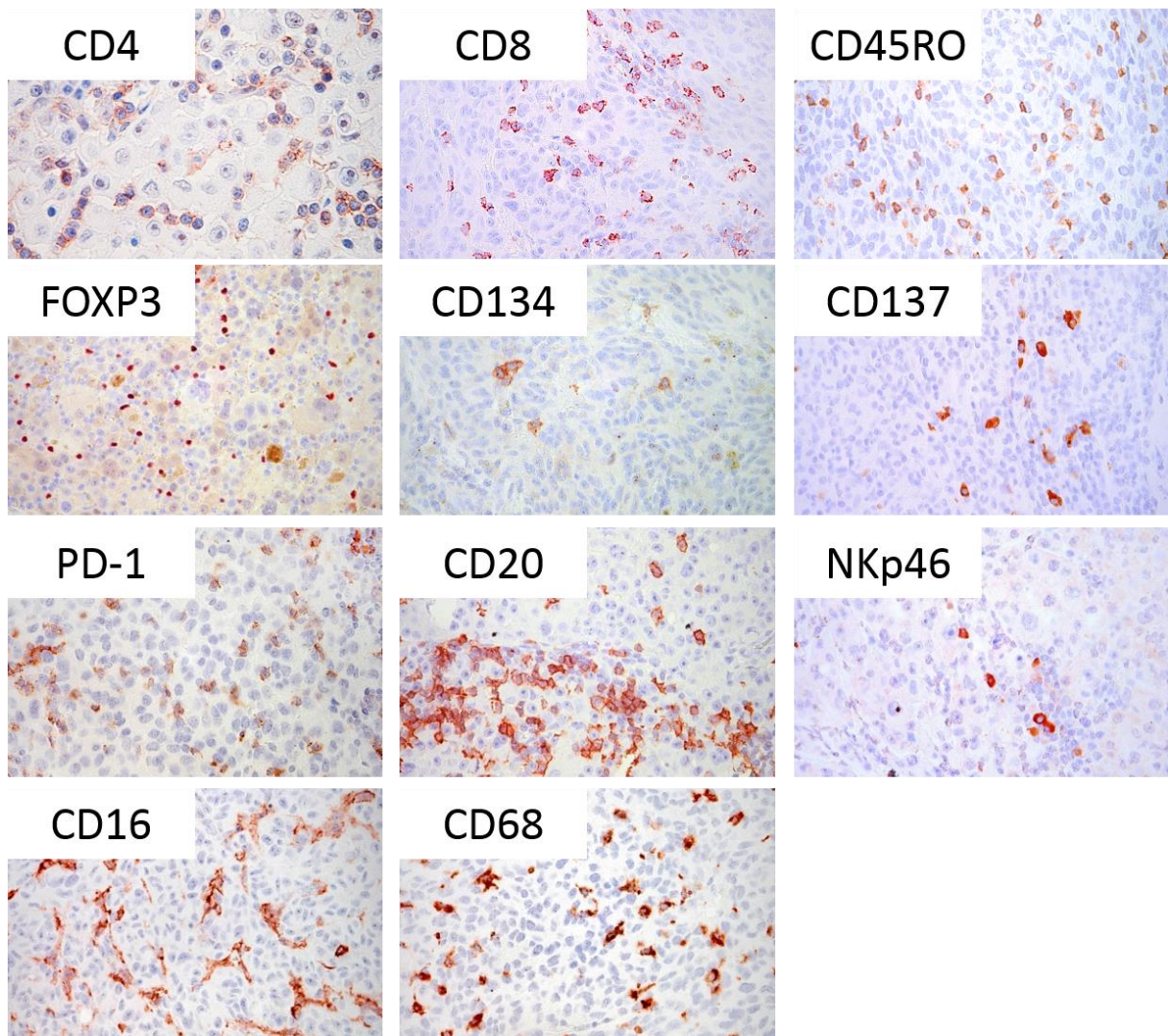
31. ábra: Kaplan–Meier túlélési görbék a ECOG státusz (a), az áttétes szervek száma (b), vérsüllyedés (c), abszolút eozinofilszám (d), neutrofil/limfocita arány (e), eozinofil/limfocita arány (f), LDH-érték (g) alapján [14]

Többváltozós vizsgálattal egyedül a normál tartomány felső határának másfélszeresét meghaladó kiindulási LDH érték volt a teljes túlélés negatív prediktora.

Míg a medián teljes túlélés 17 hónap volt a normál vagy enyhén emelkedett LDH szintű betegeknél, addig 4 hónapnak bizonyult emelkedett LDH-nál. A halál rizikója 3,5x nagyobb volt magasabb LDH-nál, mint az alacsonyabb LDH-jú csoportban. Sokatmondó adat, hogy a normál tartomány másfélszeresét meghaladó LDH érték esetén az egy- és két éves túlélés 0% volt, alacsonyabb LDH-nál pedig 54% és 42%.

5.4.4 Az ipilimumab terápia potenciális szövettani – tumort infiltráló limfociták – biomarkerei [13]

Az intratumorális immunsejt denzitást a CD4, CD8, CD45RO, CD20, CD134, CD137, FOXP3, PD-1, NKp46, CD16, és CD68 markerek kimutatásával 52 nyirokcsomó és 34 kután/szubkután metasztázis esetében vizsgáltuk (8. kép).



8. kép: A CD4+, CD8+, CD45RO+, FOXP3+, CD134+, CD137+, PD-1+, CD20+, NKp46+, CD16+, CD68+ sejtek immunhisztokémiai jelölése a melanomaáttétekben [14]

A kétféle lokalizációjú metasztázis esetében az immunsejtek denzitása nagymértékben különbözött, ezért a továbbiakban a két csoportot külön-külön vizsgáltuk. A denzitás értékelését az ipilimumab kezelés terápiás válaszával és a betegség kimenetelével összefüggésben vizsgáltuk. A kezelést komplett vagy parciális válasz, illetve legalább 6 hónapig tartó stabil betegség esetében tartottuk hatékonynak (responder/non responder).

Terápiás válasz

Nyirokcsomóknál a CD4+, CD8+, FOXP3+, CD-134+ limfociták, a CD20+ B-sejtek és a NKp46+ NK-sejtek átlagos denzitása szignifikánsan magasabb volt a terápiára reagáló csoportban szemben azokkal a betegekkel, akiknél nem jelentkezett kedvező terápiás válasz.

Kután és szubkután metasztázisoknál a CD68+ makrofágok és a CD16+ sejtek vonatkozásában találtunk különbséget.

A nyirokcsomó és kután metasztázisok együttes vizsgálatakor az NK-sejtek denzitása volt összefüggésben a terápiás válasszal ($p=0,0182$). Összefüggést találtunk a terápiás válasszal azon betegeknél, akiknél a CD68+ makrofágok ($p=0,0344$), a FOXP3 regulátor T-sejtek ($p=0,0371$) és az NKP46+ NK-sejtek ($p=0,0232$) a küszöbérték felett voltak a daganatban.

A vizsgált immunsejt típusok denzitás értékei szorosan korreláltak egymással; 7 responder közül 6 (86%) nyirokcsomó metasztázisaiban 11 marker közül 7 mutatott magas expressziót, a non-respondereknél ez három esetben (25%) fordult elő ($p=0,0106$).

Túlélés:

Nyirokcsomó áttéteknél a teljes túlélés és az immunsejtek denzitásának és a klinikai paramétereknek a kapcsolatát elemezve egyváltozós vizsgálattal számos szignifikáns összefüggést találtunk, amely paraméterek összefüggtek az OS értékkel (CD4+ sejtek, CD8+, CD45RO+, FOXP3+, CD16+, EGOG státusz, LDH érték). Többváltozós vizsgálattal azonban csak az ECOG státusz ($p=0,001$) és a FOXP3+ ($p=0,004$) immunsejtek denzitása bizonyult a teljes túlélés független prediktorának.

Szubkután/kután áttéteknél egyváltozós vizsgálatban a CD16+ és a CD68+ immunsejtek sűrűsége és a hosszabb OS között volt szignifikáns kapcsolat. Többváltozós analízissel a kiinduláskori LDH érték bizonyult a túlélés független prediktorának ($p=0,002$), összhangban a klinikai biomarkerek elemzésének eredményével [5.4.3. fejezet].

5.5 Az anti-PD1 terápia (pembrolizumab, nivolumab) a klinikai gyakorlatban [40]

222 előrehaladott melanómában szenvedő betegnél alkalmaztunk anti-PD1 monoterápiát (pembrolizumab, nivolumab) multidiszciplináris onkoteam döntése alapján 2015 márciusa és 2020 decembere között társadalombiztosítási finanszírozásban. A betegek medián életkora 67 év volt (27-90). 142 (63,9%) férfi- és 80 (36,1%) nőbeteg kapta a kezelést. ECOG 0 státuszú volt 183 (82,4%), ECOG 1 33 (14,9%), ECOG 2 pedig 6 (2,7%) beteg.

Pembrolizumab terápiában 173 beteg (77,9%), nivolumab terápiában 49 beteg (22,1%) részesült.

A terápiát első vonalban 150 (67,6%), másod- vagy többedvonalban 72 (32,4%) beteg kapta.

Irreszekábilis III-as stádiumban 15 (6,8%), M1a stádiumban 21 (9,5%), M1b stádiumban 62 (27,9%), M1c stádiumban 89 (40,0%) beteg, M1d stádiumban 35 (15,8%) beteg volt, az AJCC 8. verziója szerint [37].

Agyi metasztázis 30 betegnél (13,5%) volt jelen a terápia kezdetekor.

Az LDH szint normál tartományban 144 (64,9%), a normál tartomány feletti kategóriában 78 (35,1%) esetben volt.

BRAF mutációt 50 betegnél (22,5%) mutattunk ki.

A medián követési idő 16 hónap (0-64), a terápia medián időtartama 7 hónap (0-60) volt. A hatékonyságot és biztonságosságot 2021. májusi adatzárással értékeltük, ebben az időpontban 106 (47,7%) beteg volt életben, 116 (52,3%) meghalt (24. táblázat).

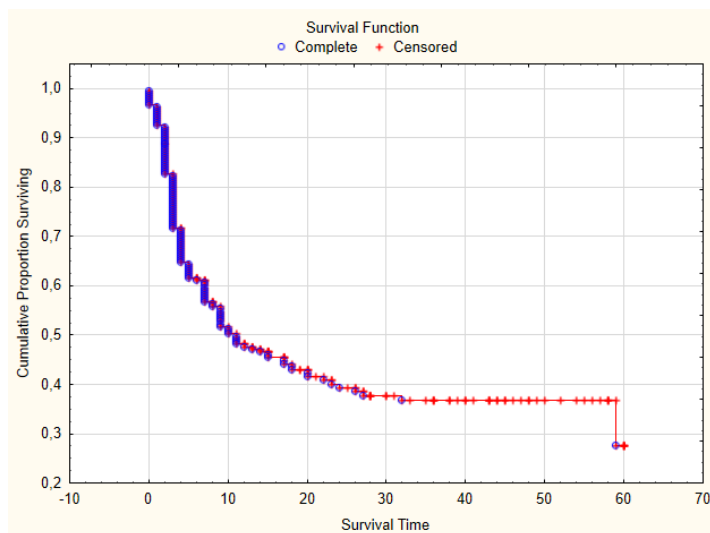
24. táblázat: Az anti-PD1 terápia betegeinek paraméterei [40]

Betegek	No (%)
Összes	222 (100%)
Életkor (év) (medián, min; max)	67 (27-90)
Nem	
Férfi	142 (63,9%)
Nő	80 (36,1%)
ECOG státusz	
0	183 (82,4%)
1	33 (14,9%)
2	6 (2,7%)
Terápia	
Pembrolizumab	173 (77,9%)
Nivolumab	49 (22,1%)
Terápiás vonal	
Első	150 (67,6%)
Másod- vagy többed	72 (32,4%)
Stádium	
Irreszekábilis III	15 (6,8%)
M1a	21 (9,5%)
M1b	62 (27,9%)
M1c	89 (40,0%)
M1d	35 (15,8%)
Agyi metasztázis	
Nem	192 (86,5%)
Igen	30 (13,5%)
LDH	
Normál	144 (64,9%)
Normál érték felett	78 (35,1%)
BRAF-mutáció	
Negatív	172 (77,5%)
Pozitív	50 (22,5%)
Mellékhatás	
Autoimmun	79 (35,6%)
Egyéb	45 (20,3%)
Követési idő (hónap) (medián, min; max)	16 (0-64)
A terápia tartama (hónap) (medián, min; max)	7 (0-60)

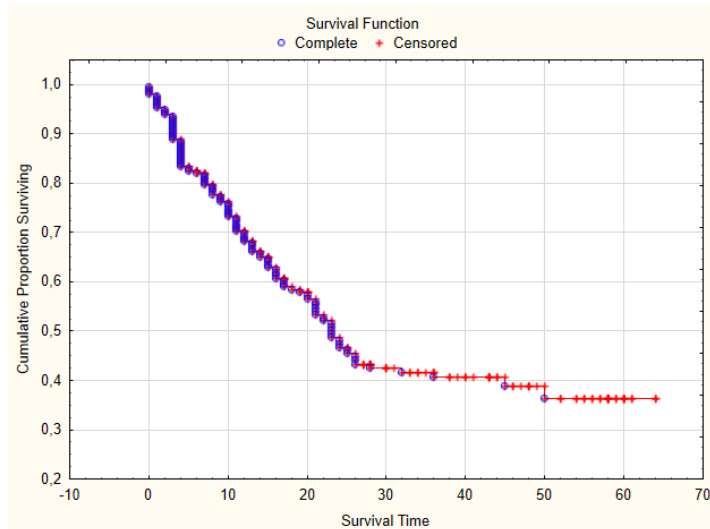
96 betegnél (43,3%) jelentkezett terápiás válasz, amiből 25 esetben (11,3%) volt CR és 71 (32,0%) PR. 37 betegnél (16,7%) stabil betegség, a DCR 133 (59,9%) volt. PD 73 betegnél (32,9%) jelentkezett, 16 betegnél (7,2%) a terápiás válasz nem volt értékelhető.

A teljes betegpopulációban a medián PFS 10 hónap, a medián OS pedig 23 hónap volt (32-33. ábra).

Gyógyszerrel összefüggő mellékhatás 124 (55,9%) betegnél lépett fel. Autoimmun mellékhatás 79 betegnél (35,6%) fordult elő 88 esetben (25. táblázat).



32. ábra: PFS Kaplan-Meier görbéje a teljes anti-PD1 betegpopulációban (medián PFS: 10 hó) [40]



33. ábra: OS Kaplan-Meier görbéje a teljes anti-PD1 betegpopulációban (medián OS: 23 hó) [40]

25. táblázat: Autoimmun mellékhatások [40]

Mellékhatás	n (%)
Hypothyreosis	22 (9,91%)
Vitiligo	18 (8,12%)
Bőrtünetek	13 (5,86%)
Pneumonitis	9 (4,05%)
Colitis	7 (3,15%)
Arthralgia, artritis	5 (2,25%)
Hypophysitis	3 (1,35%)
Pancreatitis	3 (1,35%)
Szemészeti gyulladás	2 (0,90%)
Hyperthyreosis	2 (0,90%)
Gyógyszerindukálta diabetes	1 (0,45%)
Hemolitikus anaemia	1 (0,45%)
Szisztémás autoimmun betegség	1 (0,45%)
Hepatitis	1 (0,45%)

Leggyakrabban hypothyreosis 22 (9,91%), vitiligo 18 (8,12%), bőrtünetek 13 (5,86%), valamint pneumonitis 9 (4,05%) fordult elő (9-10. kép).



9-10. kép: a beteg bőrtüneteiből szövettani vizsgálat PD-1 gátló indukálta pityriasis rubra pilaris igazolt, három évvel a terápia felfüggesztése után is komplett remisszióban van, kezelést nem kap. Bőrtünetei retinoid adására szanalódtak. (Az OOI fotóarchívumából.)

Grade 1-es fokozatú 25 (11,26%), 2-es 37 (16,67%), 3-as 14 (6,31%) esetben fordult elő. 11 (beavatkozást nem igénylő) mellékhatás nem került besorolásra, 1 beteg (0,45%) pedig fulmináns pneumonitis következtében meghalt.

19 betegnél (8,56%) (autoimmun mellékhatás miatt) a terápiát véglegesen felfüggesztettük.

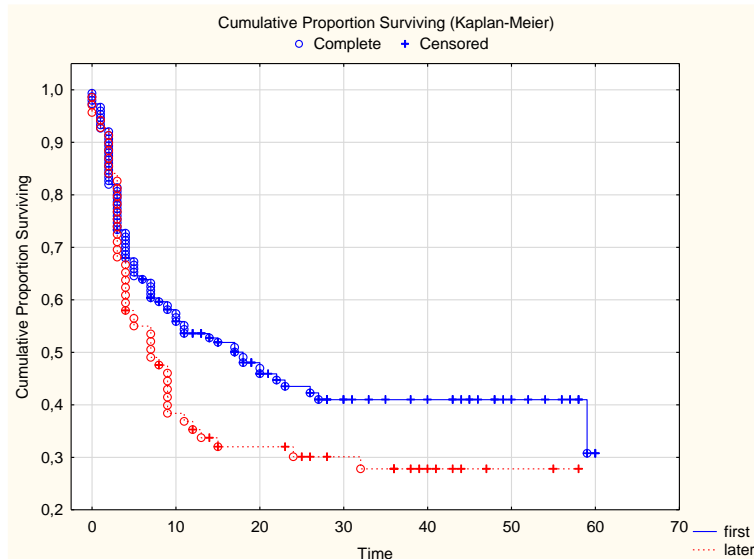
Egyéb mellékhatás 45 esetben (20,3%) volt, leggyakrabban GOT, GPT és lipáz emelkedés fordult elő.

Progressziómentes túlélés

A betegeknél 10 hónapos medián PFS-t találtunk (32. ábra).

A betegek életkora, neme, ECOG státusza és az, hogy melyik anti-PD1 terápiát alkalmaztuk nem mutatott szignifikáns összefüggést a PFS értékkel, ahogy a betegség stádiuma sem. Nem találtunk statisztikailag igazolható összefüggést agyi metasztázis és PFS vonatkozásában sem, ami a beválasztási kritériumokkal (stabil cerebrális metasztázis) magyarázható. A BRAF mutáció és a progressziómentes túlélés között sem mutattunk ki összefüggést.

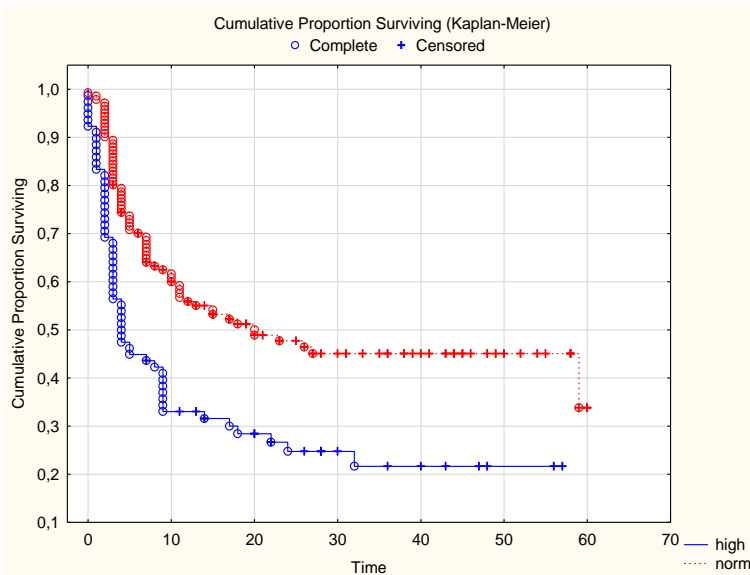
Az, hogy első- vagy többedvonalban alkalmaztuk a terápiát, közel szignifikáns összefüggést mutatott a PFS értékkel. Az első vonalban alkalmazott terápiánál a medián túlélés 17 hónap, többedvonalban pedig 7 hónap volt (34. ábra).



34. ábra:

Első- vagy többedvonalban alkalmazott anti-PD1 terápia PFS Kaplan-Meier túlélési görbéi ($p=0,056$) [40]

A kiinduláskori LDH érték és a PFS magasan szignifikáns összefüggését találtuk. A normál tartomány feletti LDH érték esetében a medián PFS 4 hónap, a normál tartományon belüli LDH értékeknél pedig 20 hónap volt (35. ábra).

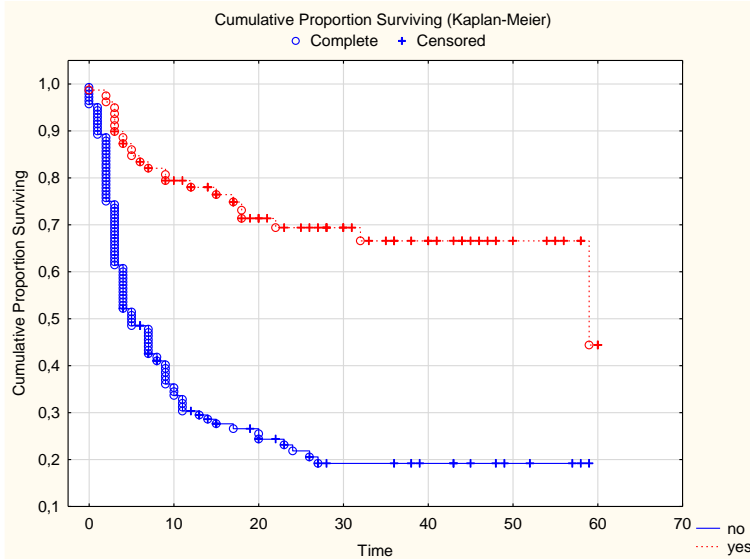


35. ábra:

A kiinduláskori LDH értékek PFS Kaplan-Meier görbéi ($p=0,00011$) [40]

Az autoimmun mellékhatások és a progressziómentes túlélés között szintén igen magasan szignifikáns összefüggést mutattunk ki, autoimmun mellékhatás fellépte, annak fokozatától függetlenül kedvezően befolyásolta a betegek progressziómentes túlélését, amit az alábbi Kaplan-Meier görbe demonstrál. Azoknál a betegeknél, akiknél nem lépett fel autoimmun

mellékhatás, a medián túlélés 5 hónap volt, autoimmun mellékhatások esetében pedig 59 hónap (36. ábra).



36. ábra:

Autoimmun mellékhatások, illetve azoktól mentes betegek PFS Kaplan-Meier görbéi ($p < 0,000001$) [40]

Többváltozós vizsgálatban elemezve a paramétereket a Kaplan-Meier analízissel összhangban a kiindulási LDH érték ($p=0,003$), RR 0,553 95%CI (0,377-0,813) és az autoimmun mellékhatások ($p < 0,000001$) RR 4,269 95%CI (2,685-6,788) bizonyultak a progressziómentes túlélés független prediktorainak (26. táblázat).

26. táblázat: Többváltozós vizsgálat a PFS és a különböző prediktív paraméterek összefüggésének megállapítására. [40]

	RR (95% CI)	p
Kor	0,995 (0,979-1,011)	0,543
Nem (ref: nő)	0,779 (0,532-1,141)	0,2
Terápiás vonal (ref: másod vagy többed)	0,722 (0,425-1,228)	0,229
ECOG (ref: 2)		
0	0,786 (0,282-2,191)	0,445
1	0,976 (0,328-2,908)	0,778
LDH (ref: magas)	0,553 (0,377-0,813)	0,003
BRAF (ref: negatív)	1,135 (0,597-2,159)	0,7
M-stage (ref: N)		
M1a	1,068 (0,402-2,84)	0,737
M1b	1,867 (0,828-4,208)	0,228
M1c	1,848 (0,858-3,98)	0,153
M1d	0,935 (0,367-2,383)	0,957
Autoimmun (ref: igen)	4,269 (2,685-6,788)	<0,000001

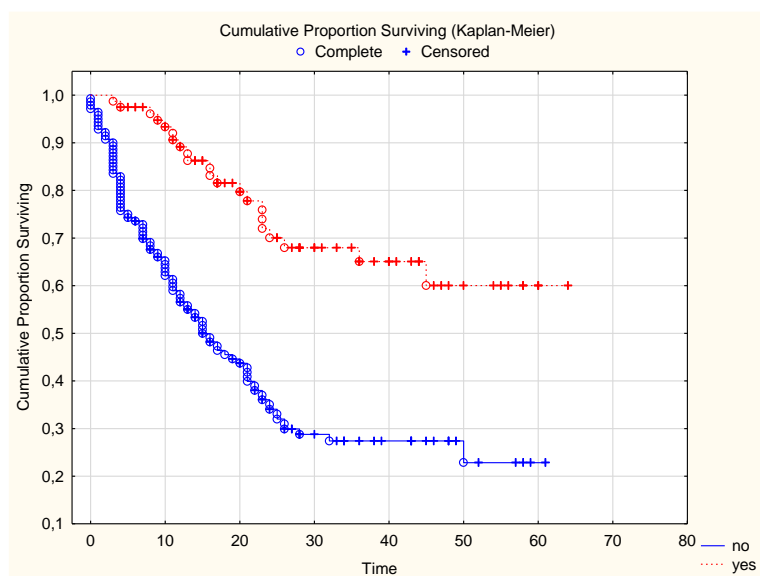
RR: relatív rizikó. A szignifikáns p értékeket vastaggal jelöltük.

Teljes túlélés

A betegpopulációban a medián OS 23 hónapnak bizonyult (33. ábra).

Hasonlóképpen a progressziómentes túléléshez, itt is statisztikailag igazolható összefüggést mutattunk ki a kiinduláskori LDH-érték és az OS között ($p=0,00008$). A normál értékű LDH-nál 28 hónap volt, a normál értékeket meghaladónál pedig ennek fele, 14 hónap volt a teljes túlélés.

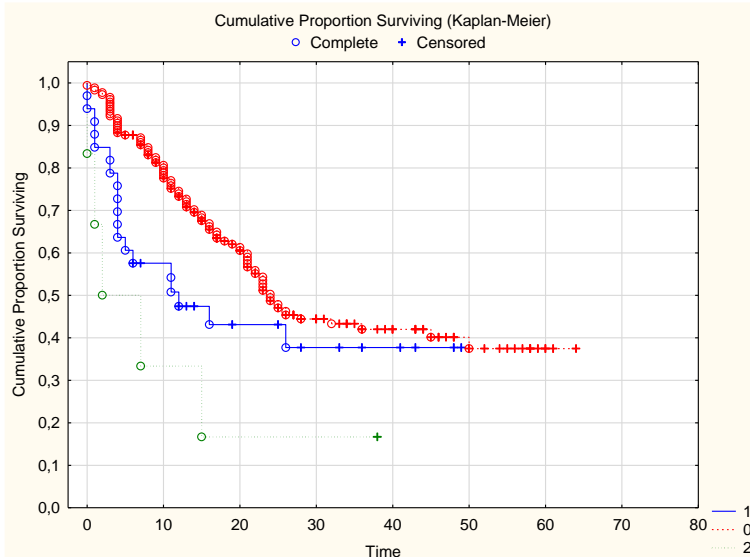
Ugyancsak magasan szignifikáns volt a túlélési különbség az autoimmun mellékhatások melletti csoport javára az ettől mentessel szemben. ($p<0,000001$). A kedvezőbb túlélésű csoportban a medián értéket nem érték el, a másik kategóriában a medián túlélés 15 hónap volt (37. ábra).



37. ábra:

Autoimmun mellékhatások melletti és az attól mentes betegek túlélési Kaplan-Meier görbéi $p<0,000001$ [40]

A teljes túlélés vonatkozásában az ECOG státusz szignifikáns összefüggést mutatott, az ECOG 0 csoportban 24 hónap, az ECOG 1-ben 12 hónap, míg az ECOG 2-es csoportban mindössze 2 hónap volt a medián túlélés ($p=0,001$) (38. ábra).



38. ábra: Az ECOG státusz OS Kaplan-Meier görbéi ($p=0,001$) [40]

A betegek kora, neme, a terápia fajtája, a betegség stádiuma, agyi metasztázis jelenléte és a BRAF mutáció, valamint a túlélés között Kaplan-Meier analízissel nem találtunk összefüggést.

Az OS-sel kapcsolatban lévő független paraméterek az autoimmun mellékhatások $p<0,000001$ RR 3,547 95%CI (2,183-5,762), az LDH érték $p=0,005$ RR 0,55 95%CI (0,362-0,836), valamint az ECOG státusz $p=0,013$ RR 0,327 95%CI (0,127-0,843) és a beteg neme $p=0,024$ RR 0,633 95%CI (0,425-0,942) voltak (27. táblázat).

27. táblázat: A teljes túlélés és a vizsgált paraméterek többváltozós analízisének eredményei [40]

	RR (95% CI)	p
Kor	1 (0,984-1,018)	0,958
Nem (ref: nő)	0,633 (0,425-0,942)	0,024
Terápiás vonal (ref: másod vagy többed)	0,632 (0,378-1,057)	0,081
ECOG (ref: 2)		
0	0,327 (0,127-0,843)	0,013
1	0,453 (0,163-1,259)	0,487
LDH (ref: magas)	0,55 (0,362-0,836)	0,005
BRAF (ref: negatív)	1,146 (0,606-2,167)	0,676
M-stage (ref: N)		
1a	2,21 (0,791-6,174)	0,322
1b	2,205 (0,909-5,35)	0,694
1c	2,451 (1,079-5,566)	0,259
1d	1,779 (0,639-4,952)	0,576
Autoimmun (ref: igen)	3,547 (2,183-5,762)	<0,000001

RR: relatív rizikó. A szignifikáns értékeket vastag betűvel jelöltük.

6 Megbeszélés

Magyarországon incidencia és mortalitás tekintetében a melanoma közepes helyzetet foglal el. A nemzetközi (GLOBOCAN) jelentésekben becsült adatok szerepelnek, annak ellenére, hogy hazánkban több, mint 20 éve korrekt, ellenőrzött adatokkal Rákregiszter működik.

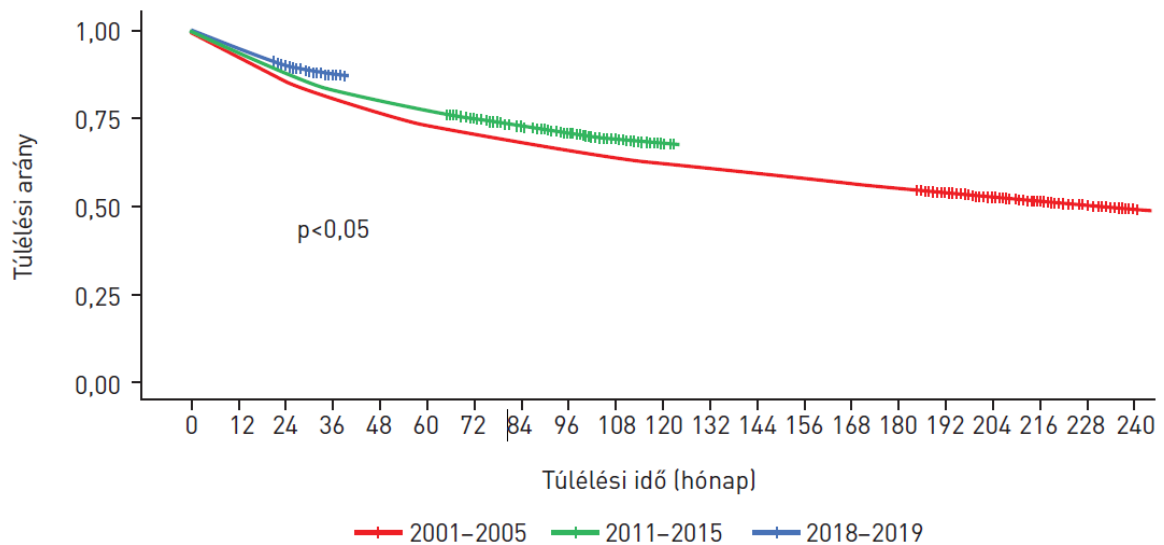
A Rákregiszter alapján 2019-ben a melanoma a 9. leggyakoribb daganatos betegség volt Magyarországon. A vizsgált 2001-2019 közötti időszakban az incidencia mindkét nemben növekedett, megduplázódott ($p < 0,001$; $R > 0,9$). A korstandardizált incidencia mind a Rákregiszter, mind a NEAK adatbázis alapján kissé magasabb volt férfiaknál, mint nőknél.

A 2011-2015 és a 2015-2019 közötti időszakot a NEAK adatbázis alapján összehasonlítva nőknél és a teljes populációban ($p = 0,002$; $p = 0,011$) szignifikáns, férfiaknál pedig nem szignifikáns incidenciacsökkenést mutattunk ki. A 2001-2019 közötti hosszabb periódusban a Rákregiszter adatai nem utalnak incidenciacsökkenésre, de a két rövidebb időintervallum összehasonlításából kedvező tendencia sejthető a NEAK adatokból.

A KSH adatbázisban 2001-2019 között évente 300-400 melanoma halálesetet rögzítettek, ennek alapján nincs a 10 legmagasabb mortalitású daganat között.

2011-2018 között a melanoma specifikus halálozás a KSH adatai alapján 365-ről 318-ra csökkent, ez a vizsgált periódusban szignifikáns csökkenésnek bizonyult ($p = 0,038$; $R = 0,786$), de nem találtunk a mortalitásra vonatkozó szignifikáns különbséget a 2011-2015 és a 2015-2019 közötti időszakot összehasonlítva. A betegek életkora magasabb volt a halál időpontjában a periódus végére, valamint azt találtuk, hogy a nők idősebb korban haltak meg, mint a férfiak. A halálozás korstandardizáltan is férfi túlsúlyú volt. A KSH mintegy 20 éves vizsgált periódusában szignifikáns mortalitáscsökkenés nem volt kimutatható, hosszabb időszakot elemezve a halálozás inkább stagnál.

A Rákregiszterben összehasonlítottuk a 2001-2005; 2011-2015; 2015-2019 időszakokban a betegek túlélését. A 39. ábra jól demonstrálja, hogy összehasonlítva a minimális terápiás lehetőségek időszakát a kezelési paletta bővülésének két korszakával, a melanoma túlélés statisztikailag igazolhatóan javult.



39. ábra: A hazai melanómás betegek teljes túlélésének változása a 2001-2005, a 2011-2015 és a 2018-2019 közötti időszakban a Nemzeti Rákregiszter adatbázisa alapján [102]

Vizsgálatunkban a korstandardizált incidencia és mortalitás értékek, amelyeket 2018-ban találtunk, férfiaknál 20,41; 3,01 voltak, különböznek a Ferlay és mtsai (GLOBOCAN) által jelentett becslést 14,0, illetve 2,9 értéktől, nőknél pedig 20,13 és 1,66 incidenciát és mortalitást mutattunk ki, szemben Ferlay 13,20 és 2,10-es becslést adataival. Ferlay a Magyarországot környező országok adatai alapján, a MIR értékekből kiindulva becsüli meg a mortalitási adatokból az incidenciát. Bár Ferlay publikációitól 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 becslést adatokhoz képest a tényleges incidencia magasabb, így a mortalitás megítélése kedvezőbb.

Az incidenciát az utóbbi években leírt kedvező változása a melanoma megelőzést szolgáló kampányoknak, az UV-sugárzás káros hatásai ismertetésének, az arteficiális napágy használat visszaszorulásának tudható be [115;73;126]. Az EuroMelanoma Bőrrák Prevenációs kampány 1999-ben indult, 33 európai országban, amiben Magyarország is részt vesz, ennek keretén belül melanoma szűrési nap, tudományos közlések és egyéb felvilágosító programok kerülnek megrendezésre, mindezek következményeképpen

nemcsak a szekunder prevenció lehet eredményes, az időben történő, korai felismerés mellett megfelelő életmódbeli változtatásokkal, a rizikócsoportok szűrésével, primer prevencióval az incidencia csökkenése is megvalósulhat [120].

Az általunk talált mortalitási adatok hasonlóak az európai átlaghoz, sőt 2011 és 2018 között a teljes betegpopulációban szignifikáns mortalitás csökkenést mutattunk ki.

Eredményeink a NEAK adatbázis és a Rákregiszter adatai alapján a primer és szekunder prevenció sikeres magyar működését demonstrálják és rávilágítanak arra, hogy a becült adatok helyett a valós számok tükrözik az ország tényleges epidemiológiai helyzetét.

A mortalitás és incidencia külön-külön is jól jellemzik az illető ország daganatokra vonatkozó epidemiológiai és egészségügyi helyzetét, emellett azonban a MIR (mortalitás/incidencia), amit több, mint 40 éve használnak, mint a rákregiszterek mérőszámát, melanomában is használatos a melanoma komplex ellátásának jellemzésére.

Az International Agency for Research on Cancer (IARC) GLOBOCAN adatbázisa a résztvevő országok MIR értékeit is összehasonlítja, a legutóbbi verzió a 2012-es és 2018-as adatokon alapszik [49].

Saját NEAK adatbázison alapuló vizsgálatunk a magyar MIR értékeket 2011 és 2015 között 0,145 és 0,166 között állapította meg a teljes melanoma populációban, ezt követően pedig 0,130-as értékben stabilizálódott. Alacsonyabb volt nőknél, mint férfiaknál. A MIR értékek megfeleltek az európai populációban észlelt tendenciáknak, ami 2012-ben 0,150 volt (férfiaknál 0,194; nőknél 0,107), 2018-ban pedig 0,113 (férfiaknál 0,148; nőknél 0,082).

A nyugat-európai és észak-európai MIR értékek 2012-ben és 2018-ban is a legalacsonyabbak voltak, ezzel szemben a közép- és kelet-európai államokban mindkét esztendőben a legmagasabb MIR értékek kerültek leírásra. Magyarországon azonban 2018-ban mindkét nemben a közép-kelet-európai államokban a legalacsonyabb MIR értékeket találtuk, ami összehasonlítható volt a nyugat-európai értékekkel, az európai államok között a magyar adatok alapján a férfiak a 8., a nők a 6. helyre kerültek.

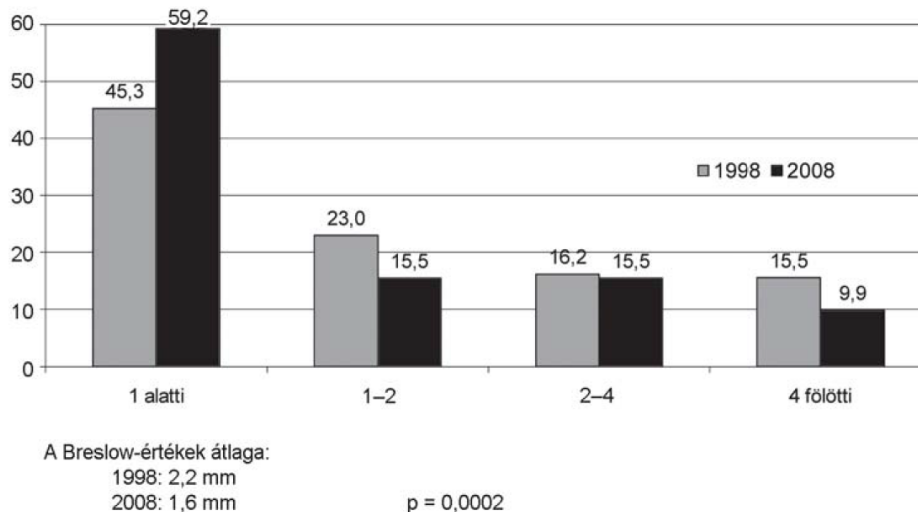
Megjegyzendő, hogy a dél-európai női páciensek kivételével 2012-2018 között minden európai államban csökkent a MIR érték.

A MIR nemzetközi összehasonlításra alkalmas minőségi indikátor, az alacsony értékek a szűrés eredményességét, az ellátás minőségét és a modern terápiák elérhetőségét demonstrálják. Vizsgálatunk arra mutat rá, hogy kissé különbözőek a mutatók, ha valóságos adatokat, nem pedig becsült értékeket használunk. 2011-2018 között Magyarországon a MIR értékek mindkét nemben csökkentek, ezek az adatok korrelálnak Forsea és mtsainak nyugat-európai adataival, és sokkal kedvezőbbek, mint amiket a kelet-európai országokban dokumentáltak [51].

A 2015-től tapasztalt incidencia értékek csökkenésével párhuzamosan kimutatható MIR érték csökkenése azt mutatja, hogy az incidencia csökkenésétől függetlenül a melanoma mortalitása is csökkenni kezdett, ami összefüggésbe hozható az innovatív terápiák finanszírozottságával, valamint a prevenció eredményességével is. A Rákregiszter különböző időintervallumokban kimutatott szignifikánsan javuló túlélési eredményei is alátámasztják a melanoma komplex ellátásának sikerét (39. ábra).

A sikeres szekunder prevenciót demonstrálják az Országos Onkológiai Intézet adatbázisából nyert eredmények is. Összehasonlítva az 1998-ban és 2008-ban rögzített újonnan diagnosztizált melanomák adatait, a korábbi évben 149, tíz évvel később 377 kután melanomát regisztráltunk, ami 153%-os növekedést jelent, ez az incidencia növekedésére utalhat országos kitekintésben is.

A Breslow-értékek átlagának különbsége a két vizsgált évre vonatkozóan erősen szignifikánsnak bizonyult ($p=0,0002$) (40. ábra), 1998-ban 2,2 mm volt a Breslow daganatvastagság átlaga, ez 2008-ra 1,6 mm-re csökkent. Nemek szerinti bontásban vizsgálva a Breslow-értékek változását azt tapasztaltuk, hogy bár a férfiak is vékonyabb melanomával jelentkeztek 2008-ban, esetükben a különbség nem volt statisztikailag igazolható, de nők esetében erősen az volt, tehát a szignifikanciát a nők hordozzák. A KSH adatai is azt mutatják, hogy a korstandardizált melanoma specifikus mortalitás kedvezőbb nőknél, ez azzal is összefüggésbe hozható, hogy a nők saját – Országos Onkológiai Intézetben végzett – tanulmányunk alapján is kimutathatóan vékonyabb tumor miatt fordulnak orvoshoz.



40. ábra: A primer melanoma tumorvastagságának prognosztikus csoportok szerinti százalékos megoszlása 1998-ban és 2008-ban (Országos Onkológiai Intézet) [12]

Korcsoportok szerint vizsgálva a tumorvastagságot, azt tapasztaltuk, hogy míg nők esetében mindkét vizsgált évben a fiatalabb korosztályok Breslow-értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak (a korrelációs együttható szignifikanciája 1998-ban $p=0,02$, 2008-ban $p=0,04$), férfiak esetében nem találtunk statisztikailag igazolható tumorvastagságváltozást az életkor függvényében (1998-ban $p=0,89$, 2008-ban $p=0,47$). Kismértékű előrelépést jelent azonban, hogy 60 évnél idősebb férfiakkal 2,43 mm-ről 2,04 mm-re csökkent az átlagos daganatvastagság, ami sok országban idősebb férfiakkal nem igazolható.

A primer melanoma legfontosabb prognosztikai faktora a tumorvastagság. Az a tény, hogy a Breslow daganatvastagság átlaga 10 év alatt 2,2 mm-ről 1,6 mm-re csökkent, magyarázatul szolgálhat arra, hogy a mortalitás még ebben az időszakban sem követte az incidencia növekedését a teljes betegpopulációban, holott ekkor még nem álltak rendelkezésre túlélést meghosszabbító terápiák.

Bár a terápiás „robbanásra” 2011-ig várni kellett melanomában, az őrszem nyirokcsomó biopszia 1992 óta forradalmasította a nyirokregió sebészi ellátását. Melanomában hosszú ideig nem született megegyezés az elektív blokkdisszekció és a „wait and see” vonatkozásában. A technika segítségével szelektív nyirokcsomó blokkdisszekcióra kerülhetett sor. Az utóbbi években bebizonyosodott, hogy ennek nincs túlélést

meghosszabbító hatása [47], viszont az őrszem nyirokcsomó státusz változatlanul az egyik legfontosabb prognosztikai faktor melanomában [96].

A sentinel nyirokcsomó pozitivitás prediktora a legtöbb tanulmány szerint a primer tumor Breslow daganatvastagsága és exulcerációja [87].

Az utóbbi évtized kutatásai megvilágították a melanoma molekuláris hátterét, ami nemcsak a terápiában, de a betegség prognózisában is szerepet játszhat, a klinikumban is lehet jelentősége, hogy vajon a mutációs státusz és az őrszem nyirokcsomó biopszia eredménye között van-e összefüggés.

Vizsgálatunkban a sentinel nyirokcsomó státusz független prediktora nagy betegszámon, 850 sentinel nyirokcsomó műtétes beteget magába foglaló tanulmányunkban a Breslow daganatvastagság ($p=0,000$), a primer tumor exulcerációja ($p=0,002$) és a betegek életkora ($p=0,048$) volt.

A progressziómentes túlélés prediktora az SLN státusz ($p=0,000$), a Breslow daganatvastagság ($p=0,000$) és a primer tumor exulcerációja ($p=0,022$), a teljes túlélésnek pedig a Breslow daganatvastagság ($p=0,000$) és az SLN státusz ($0,000$) voltak.

Betegeink adatainak elemzése megfelel a szakirodalmi közléseknek, eredményeink alátámasztják a Breslow daganatvastagság sentinel nyirokcsomó vonatkozásában fennálló prediktív értékét, a túlélés tekintetében pedig a Breslow daganatvastagság és az SLN státusz prognózist meghatározó jelentőségét.

159 betegünk retrospektív vizsgálatánál arra a kérdésre kerestük a választ, hogy a primer tumor BRAF és NRAS mutációjának van-e prediktív értéke a sentinel nyirokcsomó státusz vonatkozásában, ugyancsak vizsgáltuk egyéb prognosztikus paraméterekkel, többek között az SLN státusszal összefüggésben a mutációs státusz és a betegség kimenetelének kapcsolatát.

A vizsgált klinikopatológiai faktorok közül többváltozós analízissel egyedül a Breslow tumorvastagság növelte a SLN-pozitivitás kockázatát ($p=0,0025$), míg az egyéb klinikopatológiai paraméterek nem bizonyultak független prediktív faktornak.

A primertumor (BRAF, NRAS és duplavad) státusza és a sentinel nyirokcsomók állapota között nem találtunk összefüggést.

A betegség kimenetelének vonatkozásában a Breslow daganatvastagság valamennyi túlélési kategóriában a legerősebb független prediktornak bizonyult, a sentinel nyirokcsomó státusz pedig a PFS és a DMFS vonatkozásában volt független prediktív tényező.

Az NRAS mutáció a PFS szignifikáns negatív prediktora volt többváltozós analízissel is ($p=0,047$) és közel szignifikánsnak találtuk a DMFS értékkel összefüggésben ($p=0,06$). A primer tumor BRAF mutációja és a betegség kimenete között nem találtunk statisztikailag igazolható összefüggést.

Eredményeink arra utalnak, hogy különösen idősebb multimorbid betegeknél, akik számára a diagnosztikus műtét megterhelést jelent, a primer tumor NRAS mutációját az SLNB indikációjánál figyelembe vehetjük, hiszen az NRAS pozitív primer tumor a sentinel nyirokcsomó státusztól függetlenül is prognosztizálhatja progresszió kialakulását.

Vizsgálatunk megerősíti, hogy melanomában a primer tumor Breslow szerinti vastagsága valamennyi túlélési kategóriában legerősebb prediktort képez, a sentinel nyirokcsomó állapota pedig meghatározza a progressziómentes túlélést és a távoli metasztázis kialakulásának esélyét.

A BRAF, NRAS mutáció prognosztikai értékének megítélése ellentmondásos a szakirodalomban. Egyes vizsgálatok BRAF mutáció esetén, IV-es stádiumú melanomában rosszabb prognózisra utalnak, míg más vizsgálatok szerint nincs szignifikáns különbség a vad, illetve BRAF mutáns betegek túlélésében [91;42;21].

59 study pooled analízise során 9243 beteg vizsgálata alapján megállapították, hogy BRAF mutáció jelenléte szignifikánsan korrelál a rosszabb teljes túléléssel [101].

Az NRAS mutáció prognosztikai értéke az irodalmi adatok szerint szintén nem egyértelmű. Egy 217 beteget magába foglaló retrospektív vizsgálat alapján az NRAS mutáns daganatok agresszívabb biológiai jellemzővel bírnak a BRAF, illetve a kettős vad típushoz képest [2;43;65].

A SLN státusz és a primer tumor onkogén mutációjának összefüggését csupán elenyésző számú klinikai vizsgálatban elemezték. Manninen és társai 140 intermedier Breslow

tumorvastagságú melanomával operált beteg adatait vizsgálta. A BRAF mutációt tanulmányunk eredményeitől eltérően a SLN státusz prediktorának találták [93].

Egy másik prospektív kohort vizsgálatban Adler és munkatársai arra következtettek, hogy a BRAF, NRAS mutációt hordozó primer melanomák esetén nagyobb rizikóval számolhatunk a kiújulásra, SLN státusz negativitás esetén is [1].

Saját munkánkban ezt csak a primer tumor NRAS mutációjának fennállásakor igazoltuk.

A melanoma molekuláris és immunológiai hátterének megismerését innovatív terápiák bevezetése követte (*1. táblázat*).

2011-ben BRAF pozitív előrehaladott melanomában a vemurafenib, 2013-ban pedig a dabrafenib BRAF-kináz inhibitor target terápiát törzskönyvezték. A törzskönyvezési vizsgálatot I-es és II-es fázisú tanulmányok előzték meg.

A target terápia legfontosabb limitációja a mintegy 6 hónap után kialakuló szekunder rezisztencia, ami ugyan komplex mechanizmusú, de valószínűleg az esetek többségében a MAPK jelátviteli út reaktiválódásának van szerepe. A BRAF+MEK inhibitor kombináció késlelteti a rezisztencia kialakulását. 2015-től került alkalmazásra a BRAF+MEK gátló kezelés, aminek jelenleg három formája van: vemurafenib+cobimetinib, dabrafenib+trametinib, encorafenib+binimetinib (ez utóbbi Magyarországon nincs forgalomban).

A törzskönyvezési BRIM-3 tanulmányban a vemurafenib került összehasonlításra a korábban évtizedekig alkalmazott dacarbazin terápiával. Az aktív karon a PFS 5,3 hónap volt, szemben a dacarbazin kar 1,6 hónapjával. Az OS 13,2 hónap vs. 9,7 hónap, az ORR 48% vs. 5,5% volt. A leggyakoribb mellékhatások a bőrkiütés, hasmenés voltak, 18%-ban alakultak ki szekunder bőrtumorok. A betegek 38%-ában került sor az aktív vemurafenib karon dózismódosításra [22].

Saját vizsgálatunkban 43 beteg egyedi méltányosságra OEP finanszírozásra kapta a vemurafenib terápiát, a betegek alig harmada kapta első vonalban, tekintettel arra, hogy korábban a gyógyszer nem volt elérhető. A BRIM-3-as vizsgálatban terápia naiv betegeket kezeltek. 51,1%-ban mutattunk ki objektív tumorválaszt, a stabil betegség aránya 27,9% volt. Betegeinknél 11,6%-os primer rezisztenciát találtunk, ami megfelel az irodalmi adatoknak [9;119]. A medián PFS 6,4 hónap, a medián OS pedig 11,4 hónap volt, ami nem marad el a BRIM-3 tanulmány eredményeitől.

Betegeinknél mintegy 50%-ban volt a terápia kezdetekor a normál értéket meghaladó LDH szint.

A túlélést leginkább meghatározó tényezőnek a terápia kezdetekor mért LDH szint bizonyult, mind egy-, mind többváltozós vizsgálatban. Jól ismert, hogy a magas glükóz anyagcserét mutató tumorszövetből a keringésbe került LDH enzim rossz prognózisra utal melanomában [76].

A mellékhatások jól tolerálhatóak voltak, 3-as fokozatú, gyógyszerrel összefüggő mellékhatást csak 16%-ban észleltünk. A klinikai vizsgálatokban leírt, mintegy 20%-ban jelentkező második primer kután karcinómával szemben betegeinknél csak 5%-ban jelentkezett szekunder bőrrák [105]. Végleges terápia felfüggesztést nem kellett alkalmaznunk, a 30%-os dózisredukció is kedvezőbb volt a törzskönyvezési vizsgálatban alkalmazott 38%-nál.

A BRAF inhibitor target terápiát 2015-től felváltotta a BRAF+MEK gátló kezelés, ami a szekunder rezisztencia kialakulását késleltetve javította a melanoma kimenetelét.

A BRIM-7 vizsgálatban V+C került összehasonlításra V monoterápiával. A kombináció 9,9 hónapos PFS-t eredményezett, az ORR 68% volt. Hosszabb követéssel a medián PFS 12,3 hónap, az OS pedig 22,3 hónap volt kombinációnál. Kombinációban gyakrabban észleltek mellékhatást, centrális szerózis retinopátiát, hasmenést, májenzim emelkedést, hányingert, fotoszenzitivitást, emelkedett CPK értéket. Második kután bőrtumor viszont csak 2%-ban lépett fel. A coBRIM törzskönyvezési vizsgálatban is, amelyben Intézetünk nagy betegszámmal vett részt, V+C került összehasonlításra V monoterápiával. A 2014-ben közölt adatok szerint a medián PFS 9,9 hónap volt kombinációnál, szemben a vemurafenib 6,2 hónapos PFS értékével [80]. Hosszabb követéssel [6] a medián PFS 12,6 hónap, a medián OS pedig 22,5 hónap volt. Az 5 éves OS 30,8%, az 5 éves PFS pedig 14% volt.

Saját betegeinknél 76%-os ORR értéket, 90%-os DCR-t, 8 hónapos PFS-t és 18 hónapos OS-t értünk el klinikai vizsgálaton kívül V+C kombinációval.

V+C kezelésnél leggyakrabban emelkedett májenzim értékeket (50%), bőrkiütést (34%), fényérzékenységet (29%) észleltünk. 42%-ban alkalmaztunk időszakos terápia felfüggesztést.

V+C kezelésnél 3-as 4-es fokozatú mellékhatások 49,5%-ban fordultak elő betegeinknél, ez alacsonyabb volt, mint amit a coBRIM vizsgálatban észleltek (75%), ez részben azzal magyarázható, hogy a coBRIM vizsgálatban nagy betegszámmal vettünk részt, így

nagyobb tapasztalattal, korai diagnózissal, fényvédelemmel, a kardiológiai és szemészeti vizsgálat fontosságának ismeretével csökkenteni tudtuk a mellékhatások súlyosságát, azonban még így is 2 betegnél (5%) a kombináció végleges felfüggesztésére, 6 betegnél pedig (16%) a cobimetinib elhagyására kényszerültünk.

A D+T kombináció a COMBI-d és COMBI-v 3-as fázisú vizsgálatokban került tesztelésre. A medián PFS kombinációnál 11 hónap, az OS 26,7 hónap, az 5 éves OS 34%, az 5 éves PFS 19% volt [106].

Saját vizsgálatunkban D+T kombinációval 82%-os ORR-t, 90%-os DCR-t, 8,2 hónapos medián PFS-t és 12 hónapos medián OS-t észleltünk. Cerebrális metasztázis mind a teljes, mind a progressziómentes túlélés szignifikáns negatív prediktora volt ($p < 0,0002$; $p < 0,0001$). A cerebrális metasztázistól mentes betegeknél a medián OS 18,5 hónap (vs. 11 hónap), a medián PFS 14 hónap (vs. 7 hónap) volt. A D+T kezelésben részesült betegeknél az észlelt 12 hónapos medián OS a betegeink 49%-ában a terápia kezdetekor is jelen lévő cerebrális manifesztáció negatív hatásával magyarázható.

A D+T terápiánál leggyakrabban emelkedett CPK (24%) és májenzim értékeket (13%), valamint lázat (13%) észleltünk, a V+C terápiánál leggyakrabban tapasztalt bőrgyógyászati mellékhatások csak 9%-ban jelentkeztek. D+T kezelésnél 14%-ban voltak jelen 3-4 fokozatú mellékhatások, ennél jóval magasabb, 49,5% volt a hasonló fokozatú mellékhatások előfordulásának arány a V+C kezelésnél. 24%-ban alkalmaztunk terápiafelfüggesztést, 14%-ban dózismódosítást D+T kezelésnél.

A BRAF+MEK inhibitor kezelésekkel mindkét kombinációban a nemzetközi vizsgálatokkal összehasonlítható hatékonyságot észleltünk agyi metasztázistól mentes esetekben, cerebrális metasztázis és elevált LDH-érték negatív prediktor volt. A kétféle kombináció különböző mellékhatás spektrumát tapasztaltuk, ennek ismerete alapján, a komorbiditások, a bőrtípus és egyéb rizikófaktorok figyelembe vételével megválasztható a beteg számára legelőnyösebb kombinációs kezelés.

A melanoma tradicionálisan immunogén tumornak tartott daganat, de az immunterápiás áttörés csak 2011-ben kezdődött meg az ipilimumab (anti-CTLA-4) FDA regisztrációjával. Az anti-CTLA-4 immunellenőrzési pont gátló kezelés volt a legelső regisztrált innovatív terápia, ami statisztikailag igazoltan meghosszabbította az előrehaladott melanomában szenvedő betegek túlélését.

Betegeinknél a terápiás válasz 17% volt, ami a klinikai vizsgálatok 8,5-26%-os eredményeinek megfelel. A DCR 40% volt, a medián 2,7 hónapos PFS és a 9,8 hónapos OS, az egyéves 40%-os és a kétéves 28%-os túlélés szintén megfelel az irodalmi adatoknak, a törzskönyvezési vizsgálatban az egy éves túlélés 44 és 46%, a kétéves 22 és 24% volt [67;113].

Az eredményeket annak ellenére értük el, hogy a terápiában részesítettek 72%-a Kiterjesztett Hozzáférsi Program keretein belül kapta a kezelést, a beválasztási kritériumok kevésbé voltak szigorúak, mint a randomizált klinikai vizsgálatokban, 28%-nál 3 vagy több szervi érintettség, 13%-nál agyi áttét volt, 6%-ban pedig nem kután kiindulású melanoma miatt indikáltuk a kezelést.

Két betegnél a 12. héten progresszív betegséget állapítottunk meg, azonban a 16. hét során a képalkotó vizsgálatok ezt nem erősítették meg, a későbbiekben PR és CR lépett fel, ezért ezt a progressziót pszeudoprogesszióknak tartjuk. Három betegünk részesült reindukcióban, mindháromnál sikertelenül, eltérően egyéb vizsgálatok eredményeitől [110].

A teljes túlélési görbénknél 2,7 évnél kialakult plató szintén csaknem megegyezik a szakirodalomban közöltekkel, ez akár 10 évig is követhető, ami azt bizonyítja, hogy a terápiára reagáló betegeknél hosszú túlélés várható.

A betegek 40%-ánál jelentkezett autoimmun mellékhatás, 13%-ban Grade 3-4-es, egy betegnél pedig halálos kimenetelű colitis lépett fel. Az autoimmun mellékhatások aránya megegyezett a klinikai vizsgálatokban közölt százalékos arányokkal. A mellékhatások és a terápia kapcsolatának megítélése a szakirodalomban ellentmondásos, saját tanulmányunkban azonban az autoimmun mellékhatások és a klinikai hatékonyság között nem találtunk összefüggést [78;10;31].

Az ipilimumab terápia 3 mg/tskg-os dózisban került törzskönyvezésre, azonban multicentrikus nemzetközi vizsgálatban a 3 mg/tskg-os dózis összehasonlításra került a 10mg/tskg-os ipilimumab terápiával hatékonyság és biztonságosság szempontjából is.

A 10 mg/tskg-os ipilimumab dózis csoportjában a medián OS 15,7 hónap, a másik csoportban pedig 11,5 hónap volt (HR:0,84, 95%CI 0,70-099; p=0,04). A medián PFS mindkét dózisonál 2,8 hónapnak bizonyult.

A 10 mg/tskg-os ipilimumab terápia szignifikáns javulást eredményezett OS tekintetében a 3 mg/tskg dózisú előrehaladott melanomás betegekkkel összehasonlítva, akik nem kaptak előzetesen BRAF inhibitor vagy immunellenőrzési pont gátló kezelést, de magasabb volt a

terápiával összefüggő adverz események aránya és azon gyógyszerhez köthető mellékhatásoké is, amelyek a terápia felfüggesztéséhez vezettek. A magasabb dózisonál a betegek 79%-ában, alacsonyabbnál 63%-ban lépett fel mellékhatás. Mellékhatás miatt 31%-ban, illetve 19%-ban kellett felfüggeszteni a kezelést. Az eredmények klinikai értéke azonban számos faktor figyelembevételétől függ.

Hosszú, 61 hónapos minimális követési idővel végzett elemzés is bizonyította a magasabb dózis előnyét a túlélésben, az OS-nél elért plató pedig megfelelt az egyéb ipilimumab tanulmányok eredményeinek, de a magasabb dózisonál a terápiához köthető nemkívánatos események aránya is magasabb volt a 10 mg/tskg-os csoportban. BRAF pozitivitás esetében a túlélési eredmények jobbak voltak, ez eltér saját eredményeinktől, ahol a BRAF (és NRAS) mutáció és a terápia hatékonysága között nem találtunk összefüggést ipilimumab valós klinikai körülmények között történt alkalmazásánál.

Tünetmentes agyi metasztázisnál is jelentkezett az ipilimumab terápia hosszan tartó eredményessége.

A nagyobb, 10 mg/tskg-os dózisban jelentkező magasabb tumorválaszt, hosszabb túlélést egy korábbi, 498 beteget magába foglaló tanulmány is igazolta [48].

Egy másik II-es fázisú tanulmányban a nagyobb dózis hatására a PFS, nem pedig az OS eredményességét mutatták ki, eltérően saját tanulmányunktól [116].

Tanulmányunk limitációját képezi, hogy az ipilimumab hatékonyságát másodvonalbeli terápiában nem értékeltük, a bevásztási kritériumoknak megfelelően. Az ipilimumab terápia túlélési eredményeinek értékelését pedig megnehezíti, hogy a másodvonalbeli terápiák heterogén megoszlásúak voltak és kevés beteg kaphatott anti-PD1 kezelést, hiszen ez a terápiás modalitás csak 2014-től volt elérhető. Mindazonáltal a nagyobb dózisban hosszabb túlélést igazoltunk, magasabb toxicitás mellett. Eredményeink hozzájárulhatnak az újabb vizsgálati periódusban tesztelt anti-CTLA-4 terápiák értékeléséhez és fejlesztéséhez.

A nagyobb dózis az eredmények ellenére előrehaladott melanomában nem került törzskönyvezésre, feltételezhetően azért, mert az időközben befogadott anti-PD-1 terápiával jobb terápiás eredmények érhetők el kisebb toxicitással.

Az immunterápia esetében nem rendelkezünk olyan egyértelmű prediktív biomarkerrel, mint a target terápiánál, bár számos marker esetében találtak összefüggést (S100B, miR-206, HER4, MCAM) a betegség kimenetelével kapcsolatban, mégis szükség van további

kutatásokra, annak érdekében, hogy megfelelően tudjuk kiválasztani az immunterápiára alkalmas betegeket, akik profitálhatnak a kezelésből.

Klinikai biomarkerek ipilimumab kezelésnél

Egyváltozós vizsgálattal a betegség kimenetelével összefüggését találtuk több paraméter (eozinofil/limfocita arány, eozinofil sejtszám, vérszékélyedés, LDH, ECOG státusz, metasztatikus szervek száma) vonatkozásában, azonban többváltozós vizsgálattal egyedül a normál tartomány felső határának másfélszeresét meghaladó kiindulási LDH érték volt a teljes túlélés negatív prediktora. Míg a medián teljes túlélés 17 hónap volt a normál vagy enyhén emelkedett LDH szintű betegeknél, addig 4 hónapnak bizonyult emelkedett LDH-nál. A halál rizikója 3,5x nagyobb volt magasabb LDH-nál, mint az alacsonyabb LDH-jú csoportban. Sokatmondó adat, hogy a normál tartomány másfélszeresét meghaladó LDH érték esetén az egy- és két éves túlélés 0% volt, alacsonyabb LDH-nál pedig 54% és 42%. A keringésbe kerülő LDH enzim legfontosabb forrásai a magas glükóz anyagcserét mutató szövetek, így a tumorszövet is. A felgyorsult sejtlebomlás az LDH szint emelkedéséhez vezet, ami a melanoma stádiumbeosztásában is szerepel [37]. A törzskönyvezési vizsgálatban nem mutattak ki összefüggést [67] az LDH érték és a túlélés között, azonban a későbbiekben, a klinikai alkalmazás során a kiinduláskori LDH érték a prognózist negatívan befolyásoló faktornak bizonyult több tanulmányban is [76].

Szöveti (TIL) biomarkerek ipilimumab kezelésnél

Vizsgálatunkban olyan betegek tumorszövetét analizáltuk, akiknél a sebészi mintavétel és az ipilimumab terápia megkezdése között nem telt el egy évnél hosszabb idő. Ezt annak érdekében határoztuk meg beválasztási kritériumként, hogy csökkentsük az immunológiai mikrokörnyezet megváltozásának esélyét. Tudomásunk szerint ez volt az első olyan analízis, amelyben az ipilimumab terápiában részesített betegek tumormintáinak karakterizálását, immunsejt denzitását vizsgálták a terápiára adott klinikai válasz függvényében klinikai vizsgálaton kívül.

Nyirokcsomók és kután/szubkután áttétek esetében azt tapasztaltuk, hogy az immunsejtek denzitása a kétféle metasztázisnál különbözött, ezért a két csoportot külön vizsgáltuk.

A terápiás válasz és a nyirokcsomó vizsgálatánál a CD4+, CD8+, FOXP3+, CD134+, CD20+ B-sejtek, az NKp46+ NK-sejtek denzitása magasabb volt azoknál a betegeknél, akik reagáltak a terápiára. A túléléssel összefüggésben szintén magasabb volt a denzitás

CD4+, CD8+ és FOXP3+ sejtek vonatkozásában (valamint CD45RO+ és CD16+ sejtekkel, klinikai paraméterek mellett).

Többváltozós vizsgálattal a FOXP3 sejtek és az ECOG státusz a túlélés független prediktorának bizonyult.

Kután/szubkután áttéteknél a CD68+ makrofágok és a CD16+ sejtek mind a terápiás válasz, mind pedig a túlélés prediktorai voltak egyváltozós vizsgálattal.

Többváltozós vizsgálatban, ugyanúgy, mint a klinikai biomarkerek elemzésénél szubkután/kután áttéteknél az LDH érték bizonyult a túlélés független prediktorának.

Eredményeink alapján feltételezhető, hogy a tumort infiltráló T-sejtek és az immunterápia hatásossága között összefüggés van. Annak alapján, hogy a különböző lokalizációjú áttéteknél az immunsejtek vonatkozásában különbség van, ezen áttétek együttes vizsgálata nem optimális.

2014-ben új immunterápiás modalitás, az anti-PD1 pembrolizumab és nivolumab terápia került FDA befogadásra. Az anti-PD1 kezelés magasabb terápiás választ eredményezett, és kevésbé volt toxikus, mint az anti-CTLA-4 immunterápia.

2015-től 222 betegnél NEAK finanszírozásban alkalmaztuk a pembrolizumab és nivolumab kezelést. A terápiás válasz 43% volt, ami jóval kedvezőbb, mint amit saját betegeinknél ipilimumab mellett (17%) találtunk. A medián PFS 10 hónap, a medián OS pedig 23 hónap volt. Ugyanez ipilimumab immunterápiában 2,7 hónap és 9,8 hónap volt szintén az Országos Onkológiai Intézetben kezelt betegeknél.

A KEYNOTE-001 vizsgálatban, amelybe 655 beteget választottak be pembrolizumab terápiára, a PFS 8,3 hónap, illetve az OS 23,8 hónapnak bizonyult, saját eredményeink ennek megfeleltek [62].

A CheckMate-067-es vizsgálatban a nivolumab karon a PFS 6,9 hónap az OS pedig 36,9 hónap volt [66].

A betegek életkora, neme, ECOG státusza és az, hogy melyik anti-PD-1 terápiát alkalmaztuk, nem mutatott szignifikáns összefüggést a PFS értékkel, ahogy a betegség stádiuma sem. Nem találtunk statisztikailag igazolható összefüggést agyi metasztázis és PFS vonatkozásában sem, ami a beválasztási kritériumokkal (stabil cerebrális metasztázis) magyarázható. A BRAF mutáció és a progressziómentes túlélés között sem mutattunk ki összefüggést hasonlóképpen „real-life” ipilimumab tanulmányhoz. Az azonban, hogy első- vagy többedvonalban alkalmaztuk a terápiát közel szignifikáns összefüggést mutatott a PFS értékkel.

Autoimmun mellékhatások 35,6%-ban alakultak ki betegeinknél, ez ipilimumab terápiánál vizsgálatunkban 40% volt. Grade 3-as autoimmun mellékhatás 6,3%-ban, Grade 5-ös 1 betegnél (0,25%) lépett fel, fulmináns pneumonitis a beteg halálát okozta. Leggyakrabban hypothyreosis (9,9%), vitiligo (8,1%) és bőrtünetek (5,9%), pneumonitis (4,1%) fordult elő. Az autoimmun mellékhatások és a PFS között magasan szignifikáns ($p < 0,000001$) összefüggést találtunk. Autoimmun mellékhatások nélkül 5 hónap, azok kialakulása mellett 59 hónap volt a medián PFS. A talált összefüggés a szakirodalomban is leírásra került [95;38;114]. Vizsgálatunkban azonban ellentétben Suo és mtsai eredményeivel, akiknél csak a Grade 3 vagy annál magasabb fokozatú mellékhatások jártak kedvezőbb túléléssel, betegeinknél az autoimmun mellékhatások fokozattól függetlenül is kedvezőbb betegségkimenetellel jártak. Eredményeink Eggermont [38] 1011 III-as stádiumú melanoma miatt két karú vizsgálatban (pembrolizumab vagy placebo) adjuvánsan kezelt betegnél tapasztalt eredményeihez illeszkednek, aki 37,4%-ban talált autoimmun mellékhatást (betegeinknél 35,6%) pembrolizumab kezelésnél. Az autoimmun mellékhatások és a relapszusmentes túlélés között szignifikáns összefüggést talált ($p=0,03$).

A másik szignifikáns paraméter, ami tanulmányunkban a PFS-sel összefüggött, az LDH érték volt, ami mind a target terápiánál, mind az anti-CTLA-4 kezelésnél kiemelten fontos prediktív faktor volt, ami nemcsak saját vizsgálatainknál, hanem nemzetközi tanulmányokban is igazolható volt [76;28]. Ezzel ellentétesen meglepő módon I-es II-es fázisú vizsgálatban, ahol PD-L1/IDO (indoleamine 2,3-dioxygenase) peptid vakcinát alkalmaztak PD-L1 és IDO expresszáló sejteket célozva azt találták, hogy mind a terápiás válasz (82% vs. 79%), mind a medián PFS (30,9 hónap vs. 19,3 hónap) kedvezőbb volt emelkedett LDH szintnél. A tanulmány limitációja volt, hogy mindössze 30 beteg eredményeit értékelték [70].

Többváltozós vizsgálatban elemezve a paramétereket a Kaplan-Meier analízissel összehangban a kiindulási LDH érték ($p=0,003$), és az autoimmun mellékhatások ($p < 0,000001$) bizonyultak a progressziómentes túlélés független prediktorainak.

Az OS független prediktív paraméterei az autoimmun mellékhatások ($p < 0,000001$), az LDH érték ($p=0,005$), valamint az ECOG státusz ($p=0,013$) és a beteg neme ($p=0,024$) voltak.

Valós klinikai körülmények között anti-PD1 terápiában részesült betegek terápiai eredményeinek elemzése azt mutatja, hogy azok elérik a klinikai vizsgálatokban kimutatható túléléseket [62], pedig a betegek mintegy harmada másod- vagy többedvonalban kapta a kezelést. A két különböző terápia (pembrolizumab és nivolumab) hatékonysága megegyezett. Az egyéb terápiákhoz hasonlóan az LDH független prediktornak bizonyult tanulmányunkban. Ellentétben az anti-CTLA-4 terápiával, ahol az autoimmun mellékhatások és a hatékonyság között nem találtunk összefüggést, anti-PD-1 kezelésnél a kialakult mellékhatások a hatékonyság magasan szignifikáns prediktorának bizonyultak.

Az agyi metasztázisban szenvedő betegek túlélése nem volt rosszabb betegeinknél, mint azoké, akik nem szenvedtek agyi áttétben. Ez azzal magyarázható, hogy stabil agyi metasztázisban kapták a terápiát.

Epidemiológiai, prognosztikai és „real-life” terápiai tanulmányainkkal az alapvetően megváltozott melanoma-management aktuális hazai helyzetét kívántuk megvilágítani.

Eredményeink arra utalnak, hogy a betegség magyarországi epidemiológiai adatainak rögzítése és elemzése, az innovatív kezelések hatékonysága bizonyítja az utóbbi évtized jelentős tudományos előrelépéseit melanomában, jól illeszkedve a nemzetközi klinikai gyakorlathoz.

Főbb megállapítások

- Epidemiológiai vizsgálatunkban az incidencia tekintetében 2001 és 2019 között mindkét nemben folyamatos növekedést mutattunk ki a Rákregiszterben, ami az időszak végére megduplázódott; kismértékű férfi túlsúly volt kimutatható a Rákregiszter korstandardizált adatai alapján. Összehasonlítva a 2011-2015 és a 2015-2019 közötti időintervallumokat, az utóbbi periódusban incidencia csökkenés jelentkezett a NEAK adatbázisban. Az innovatív terápiák birtokában a túlélés szignifikáns javulását mutattuk ki. A mortalitás a 2001-2019 közötti időszakban 300-400 eset/év értékben maradt, de 2011-2015 között szignifikáns mortalitás csökkenést mutattunk ki NEAK adatokon alapuló tanulmányunkban. Az általunk talált incidencia/mortalitás adatok különböznek a GLOBOCAN által megadott becült értékektől, a MIR értékek 2018-ban Magyarországon a nyugat-európai adatokkal korreláltak, a közép-kelet-európai régióban a legalacsonyabb MIR értéket találtuk, ami az onkológiai ellátás magas színvonalát jelzi melanomában. Az Országos Onkológiai Intézetben az új betegek átlagos daganatvastagsága az 1998-as év értékéről 2008-ra szignifikánsan csökkent, ez az eredmény magyarázatul szolgálhat arra, hogy Magyarországon a mortalitás még ebben az időszakban sem követte az incidencia növekedését, holott ekkor még nem álltak rendelkezésre túlélést meghosszabbító terápiák. A talált kedvező daganatvastagság csökkenésből a sikeres szekunder prevencióra következtethetünk akár országos szinten is.
- A sentinel nyirokcsomó státusz és a primer tumor BRAF és NRAS mutációja között nem találtunk összefüggést, az őrszem nyirokcsomó státusz egyértelműen összefügg a primer tumor vastagságával a hazai populációban is. Az NRAS mutáció jelenléte ellentétben a BRAF pozitivitással független prediktornak bizonyult a progressziómentes túlélésben, az NRAS mutáció pozitív primer tumorok egyéb tényezőket vizsgálva is rosszabb prognózisú csoportba sorolhatók. Eredményeink megerősítik, hogy a primer tumor Breslow szerinti vastagsága a túlélés legerősebb prediktora, a sentinel nyirokcsomók állapota pedig meghatározza a progressziómentes túlélést és a távoli metasztázis kialakulásának esélyét.
- A BRAF gátló monoterápiával elért terápiás eredmények megfelelnek a BRIM-3 törzskönyvezési vizsgálatban talált hatékonyságnak. A kezelt csoportban kimutattuk, hogy a túlélést meghatározó paraméterek között a terápia kezdetekor

mért LDH-érték szignifikáns tényező. Bár jelenleg BRAF pozitív melanómában a BRAF-MEK gátló kombinált terápia az ajánlás, a monoterápiával elért eredmények, elsősorban a mellékhatásprofil ismerete is hozzájárulhat a kombinált target terápia hatékonyságának és mellékhatásainak pontosabb megértéséhez és eredményesebb kezeléséhez.

- A kombinált BRAF+MEK gátló terápiák sikeressége D+T terápiánál elmarad a szer törzskönyvezéshez vezető klinikai vizsgálataihoz képest, ennek oka, hogy a kezelt betegek körében magas volt a cerebrális metasztázis miatt kezelésbe vettek aránya. Cerebrális metasztázistól mentes betegeknél eredményeink hasonlóak a nagy klinikai tanulmányokban leírt eredményekhez, a kiinduláskori emelkedett LDH értéket itt is a túlélés negatív prediktorának találtuk. A kétféle kombináció mellékhatás profilja különbözött. A kombinált BRAF+MEK terápia mellékhatásait csökkenteni lehet megelőzéssel, korai felismeréssel, személyre szabott terápiaválasztással, ezáltal növelve a hatékonyságot is.
- Az ipilimumab terápia eredményessége, a terápiás válasz, túlélés korrelált a klinikai vizsgálatokban talált adatokkal, annak ellenére, hogy a betegeknél a beválasztási kritériumok kevésbé voltak szigorúak, mint a klinikai vizsgálatokban. A mellékhatások aránya és súlyossága szintén megfelelt a korábbi tanulmányokban tapasztalt és leírt mellékhatásoknak.
Az autoimmun mellékhatások nem mutattak összefüggést a terápia eredményességével. Az emelkedett kiindulási LDH érték a túlélés egyetlen független prediktorának bizonyult.
- Tudomásunk szerint klinikai vizsgálaton kívül elsőként vizsgáltuk az ipilimumab kezelésben részesülő betegek tumort övező immunsejt denzitásának kapcsolatát a terápiás válasszal. Eredményeink alapján feltételezhető, hogy a tumort infiltráló T-sejtek és az immunterápia hatásossága között összefüggés van, azonban különbség van a kután/szubkután és a nyirokcsomó metasztázisok immunsejt infiltrációja között, ezért ezek együttes vizsgálata nem optimális.
- A 10 mg/tskg vs. 3 mg/tskg ipilimumab terápia túlélési előnyét mutattuk ki a nagyobb dózis javára, azonban az adverse események aránya is magasabb volt. Az eredményeket 61 hónapos minimális követési idővel végzett elemzés is megerősítette, a nagyobb dózis mégsem került törzskönyvezésre, feltételezhetően

azért, mert időközben hatékonyabb és kevesebb mellékhatással járó immunterápiák jelentek meg.

- Anti-PD1 terápiával elért eredményeink korreláltak a klinikai vizsgálatokban kimutatott eredményekkel. A túlélés szignifikáns negatív prediktora, hasonlóan az egyéb terápiákhoz, a kiindulási magas LDH érték volt. Autoimmun mellékhatások kialakulása és a betegség kimenetele között magasan szignifikáns pozitív összefüggést mutattunk ki, szemben az ipilimumab terápiával, ahol nem találtunk kapcsolatot a hatékonyság és az autoimmun nemkívánatos események között. Az agyi metasztázisban szenvedő betegek túlélése nem volt rosszabb tanulmányunkban, ez azzal magyarázható, hogy stabil agyi metasztázisban kerültek a betegek beválasztásra. A két különböző terápia (pembrolizumab és nivolumab) hatékonysága megegyezett.

7 Irodalom

1. Adler NR, Wolfe R, McArthur GA, et al. Tumour mutation status and melanoma recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy. *Br J Cancer*. 2018;118(10):1289-1295.
2. Akslen LA, Angelini S, Straume O, et al. BRAF and NRAS mutations are frequent in nodular melanoma but are not associated with tumor cell proliferation or patient survival. *J Invest Dermatol*. 2005;125(2):312-317.
3. Arnold M, Holterhues C, Hollestein LM, Coebergh JW, Nijsten T, Pukkala E, Holleczer B, Tryggvadóttir L, Comber H, Bento MJ, Diba ChS, Micallef R, Primic-Žakelj M, Izarzugaza MI, Perucha J, Marcos-Gragera R, Galceran J, Ardanaz E, Schaffar R, Pring A, de Vries E. Trends in incidence and predictions of cutaneous melanoma across Europe up to 2015. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Sep;28(9):1170-8.
4. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mackiewicz A, Robert C, Chiarion-Sileni V, Arance A, Lebbé C, Svane IM, McNeil C, Rutkowski P, Loquai C, Mortier L, Hamid O, Bastholt L, Dreno B, Schadendorf D, Garbe C, Nyakas M, Grob JJ, Thomas L, Liszkay G, Smylie M, Hoeller C, Ferraresi V, Grange F, Gutzmer R, Pikiel J, Hosein F, Simsek B, Maio M. Overall survival at 5 years of follow-up in a phase III trial comparing ipilimumab 10 mg/kg with 3 mg/kg in patients with advanced melanoma. *J Immunother Cancer*. 2020 Jun;8(1):e000391.
5. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, Mackiewicz A, Chiarion-Sileni V, Arance A, Lebbé C, Bastholt L, Hamid O, Rutkowski P, McNeil C, Garbe C, Loquai C, Dreno B, Thomas L, Grob JJ, Liszkay G, Nyakas M, Gutzmer R, Pikiel J, Grange F, Hoeller C, Ferraresi V, Smylie M, Schadendorf D, Mortier L, Svane IM, Hennicken D, Qureshi A, Maio M. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 May;18(5):611-622.
6. Ascierto PA, Dréno B, Larkin J, Ribas A, Liszkay G, Maio M, Mandalà M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L, de la Cruz-Merino L, Atkinson V, Dutriaux C, Garbe C, Hsu J, Jones S, Li H, McKenna E, Voulgari A, McArthur GA. 5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM Study. *Clin Cancer Res*. 2021 Oct 1;27(19):5225-5235.
7. Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob JJ, Simeone E, Grimaldi AM, Maio M, Palmieri G, Testori A, Marincola FM, Mozzillo N. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J Transl Med*. 2012 Jul 9;10:85.
8. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liszkay G, Di Giacomo AM, Mandalà M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L, de la Cruz-Merino L, Dutriaux C, Garbe C, Yan Y, Wongchenko M, Chang I, Hsu JJ, Koralek DO, Rooney I, Ribas A, Larkin J. 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 Sep;17(9):1248-60.
9. Asić K. Dominant mechanisms of primary resistance differ from dominant mechanisms of secondary resistance to targeted therapies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;97:178-196.
 10. Attia P, Phan GQ, Maker AV, Robinson MR, Quezado MM, Yang JC, Sherry RM, Topalian SL, Kammula US, Royal RE, Restifo NP, Haworth LR, Levy C, Mavroukakis SA, Nichol G, Yellin MJ, Rosenberg SA. Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 1;23(25):6043-53.
 11. Balatoni T, Ladányi A, Fröhlich G, Czirbesz K, Kovács P, Pánczél G, Bence E, Plótár V, Liszkay G. Biomarkers Associated with Clinical Outcome of Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. *Pathol Oncol Res.* 2020 Jan;26(1):317-325.
 12. Balatoni T, Liszkay G, Miklós Z, Kásler M. A melanoma malignum epidemiológiája (Klinikai tapasztalatok az Országos Onkológiai Intézetben) [Epidemiology of malignant melanoma (Clinical experience at the National Institute of Oncology in Hungary)]. *Orv Hetil.* 2011 Jun 19;152(25):1000-6.
 13. Balatoni T, Mohos A, Papp E, Sebestyén T, Liszkay G, Oláh J, Varga A, Lengyel Z, Emri G, Gaudi I, Ladányi A. Tumor-infiltrating immune cells as potential biomarkers predicting response to treatment and survival in patients with metastatic melanoma receiving ipilimumab therapy. *Cancer Immunol Immunother.* 2018 Jan;67(1):141-151.
 14. Balatoni T.: Az első túlélést meghosszabbító immunterápia az ipilimumab klinikai és immunpatológiai prediktív markereinek vizsgálata, Ph.D. értekezés, 2019., témavezetők: Dr. Ladányi Andre és Dr. Liszkay Gabriella
 15. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MC Jr, Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 20;27(36):6199-206.
 16. Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res.* 2003 Jun;16(3):297-306.
 17. Berk-Krauss J, Stein JA, Weber J, Polsky D, Geller AC. New Systematic Therapies and Trends in Cutaneous Melanoma Deaths Among US Whites, 1986-2016. *Am J Public Health* (2020) 110(5):731–3.
 18. Boyle P, Levin B.: 2008 World Cancer Report. IARC, 164–169., 398–401.
 19. Calonje E. ACP best practice no 162. The histological reporting of melanoma. Association of Clinical Pathologists. *J Clin Pathol.* 2000 Aug;53(8):587-90.
 20. Cancer Genome Atlas Network. Genomic classification of cutaneous melanoma. *Cell.* 2015; 161: 1681-1696.

21. Carlino MS, Haydu LE, Kakavand H, et al. Correlation of BRAF and NRAS mutation status with outcome, site of distant metastasis and response to chemotherapy in metastatic melanoma. *Br J Cancer*. 2014;111(2):292-299.
22. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2507-2516.
23. Compton CC, Barnhill R, Wick MR, Balch C; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with melanoma of the skin. *Arch Pathol Lab Med*. 2003 Oct;127(10):1253-62.
24. Czirbesz K, Gorka E, Balatoni T, Pánczél G, Melegh K, Kovács P, Gézsi A, Liszkay G. Efficacy of Vemurafenib Treatment in 43 Metastatic Melanoma Patients with BRAF Mutation. Single-Institute Retrospective Analysis, Early Real-Life Survival Data. *Pathol Oncol Res*. 2019 Jan;25(1):45-50.
25. Czirbesz K, Gorka E, Kovács F, Pörneczy E, Melegh K, Hetesi K, Antal P, Liszkay G.: Clinical report of Sentinel-Node Biopsy in 850 Melanoma Patient: A 5-Year Follow-up study. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014, 27: 1183-1183.
26. Czirbesz K, Pánczél G, Baranyai F, Kispál M, Tóth E, Böcs K, Balatoni T, Fröhlich G, Liszkay G. BRAF-MEK gátló terápiával elért eredményeink 118, metasztatikus melanómában szenvedő betegnél az Országos Onkológiai Intézetben [BRAF-MEK inhibitor therapy in melanoma]. *Magy Onkol*. 2022 Jun 20;66(2):110-117.
27. Czirbesz K.: BRAF és NRAS mutáció klinikai értéke melanómában. Ph.D. értekezés, 2022. témavezető: Dr. Liszkay Gabriella
28. Daud A, Weber JS, Sosman JA, Kim K, Gonzalez R, Hamid O, Infante JR, Cebon JS, Schuchter LM, Long GV, Algazi AP, Kudchadkar RR, Puzanov I, Lawrence DP, Kefford R, Kline AS, Del Buono HL, Sun P, McDowell DO, Flaherty K: Updated overall survival (OS) results for BRF113220, a phase I–II study of dabrafenib alone versus combined dabrafenib and trametinib in patients with BRAF V600 metastatic melanoma (MM). *Journal of Clinical Oncology* 33, no. 15_suppl (May 20, 2015) 9036-9036.
29. de Vries E, Bray FI, Coebergh JWW, Parkin DM. Changing Epidemiology of Malignant Cutaneous Melanoma in Europe 1953-1997: Rising Trends in Incidence and Mortality but Recent Stabilizations in Western Europe and Decreases in Scandinavia. *Int J Cancer* (2003) 107(1):119–26.
30. deLeeuw RJ, Kost SE, Kakal JA, Nelson BH. The prognostic value of FoxP3+ tumor-infiltrating lymphocytes in cancer: a critical review of the literature. *Clin Cancer Res*. 2012 Jun 1;18(11):3022-9.
31. Delyon J, Mateus C, Lefeuvre D, Lanoy E, Zitvogel L, Chaput N, Roy S, Eggermont AM, Routier E, Robert C. Experience in daily practice with ipilimumab for the treatment of patients with metastatic melanoma: an early increase in lymphocyte and eosinophil counts is associated with improved survival. *Ann Oncol*. 2013 Jun;24(6):1697-703.
32. Demierre MF, Chung C, Miller DR, Geller AC. Early detection of thick melanomas in the United States: beware of the nodular subtype. *Arch Dermatol*. 2005 Jun;141(6):745-50.

33. Dobry AS, Zogg CK, Hodi FS, Smith TR, Ott PA, Iorgulescu JB. Management of Metastatic Melanoma: Improved Survival in a National Cohort Following the Approvals of Checkpoint Blockade Immunotherapies and Targeted Therapies. *Cancer Immunol Immunother* (2018) 67(12):1833–44.
34. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liszkay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, Chiarion Sileni V, Dutriaux C, de Groot JWB, Yamazaki N, Loquai C, Moutouh-de Parseval LA, Pickard MD, Sandor V, Robert C, Flaherty KT. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Oct;19(10):1315-1327.
35. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liszkay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, Chiarion-Sileni V, Dutriaux C, de Groot JWB, Yamazaki N, Loquai C, Moutouh-de Parseval LA, Pickard MD, Sandor V, Robert C, Flaherty KT. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 May;19(5):603-615.
36. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC cancer staging manual* (7th ed). New York, NY: Springer; 2010.
37. Edge, S. B., & American Joint Committee on Cancer. (2017). *AJCC cancer staging manual* 8th ed. New York: Springer
38. Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Koornstra R, Hernandez-Aya L, Di Giacomo AM, van den Eertwegh AJM, Grob JJ, Gutzmer R, Jamal R, Lorigan PC, Krepler C, Ibrahim N, Marreaud S, van Akkooi A, Robert C, Suci S. Association Between Immune-Related Adverse Events and Recurrence-Free Survival Among Patients With Stage III Melanoma Randomized to Receive Pembrolizumab or Placebo: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Apr 1;6(4):519-527.
39. Eide MJ, Weinstock MA, Clark MA. The association of physician-specialty density and melanoma prognosis in the United States, 1988 to 1993. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Jan;60(1):51-8.
40. Eikenes G.: The clinical value of anti-PD1 therapy in melanoma, diplomamunka, 2022, témavezető: Dr. Liszkay Gabriella, Dr. Polgár Csaba
41. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) *Eur J Cancer*. 2009;45:228–247.
42. Ekedahl H, Cirenajwis H, Harbst K, et al. The clinical significance of BRAF and NRAS mutations in a clinic-based metastatic melanoma cohort. *Br J Dermatol*. 2013;169(5):1049-1055.

43. Ellerhorst JA, Greene VR, Ekmekcioglu S, et al. Clinical correlates of NRAS and BRAF mutations in primary human melanoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2011;17(2):229-235.
44. Ellis L, Belot A, Rchet B, Coleman MP. The Mortality-To-Incidence Ratio Is Not a Valid Proxy for Cancer Survival. *J Glob Oncol* (2019) 5:1–9.
45. Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schüz J, Zeeb H, Greinert R, Breitbart EW, et al. International Trends in the Incidence of Malignant Melanoma 1953-2008—are Recent Generations at Higher or Lower Risk? *Int J Cancer* (2013) 132(2):385–400.
46. European Cancer Information System. Historical Incidence and Mortality Data (Melanoma, 2012). European Commission (2021).
47. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, Jahkola T, Bowles TL, Testori A, Beitsch PD, Hoekstra HJ, Moncrieff M, Ingvar C, Wouters MWJM, Sabel MS, Levine EA, Agnese D, Henderson M, Dummer R, Rossi CR, Neves RI, Trocha SD, Wright F, Byrd DR, Matter M, Hsueh E, MacKenzie-Ross A, Johnson DB, Terheyden P, Berger AC, Huston TL, Wayne JD, Smithers BM, Neuman HB, Schneebaum S, Gershenwald JE, Ariyan CE, Desai DC, Jacobs L, McMasters KM, Gesierich A, Hersey P, Bines SD, Kane JM, Barth RJ, McKinnon G, Farma JM, Schultz E, Vidal-Sicart S, Hoefler RA, Lewis JM, Scheri R, Kelley MC, Nieweg OE, Noyes RD, Hoon DSB, Wang HJ, Elashoff DA, Elashoff RM. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med.* 2017 Jun 8;376(23):2211-2222.
48. Feng Y, Roy A, Masson E, et al. Exposure–response relationships of the efficacy and safety of ipilimumab in patients with advanced melanoma. *Clin Cancer Res* 2013;19:3977–86.
49. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer Incidence and Mortality Patterns in Europe: Estimates for 40 Countries and 25 Major Cancers in 2018. *Eur J Cancer* (2018) 103:356–87.
50. Ferrucci PF, Pala L, Conforti F, Cocorocchio E. Talimogene Laherparepvec (T-VEC): An Intralesional Cancer Immunotherapy for Advanced Melanoma. *Cancers* (Basel). 2021 Mar 18;13(6):1383.
51. Forsea AM, Del Marmol V, Stratigos A, Geller AC. Melanoma Prognosis in Europe: Far From Equal. *Br J Dermatol* (2014) 171(1):179–82.
52. Garbe C, Keim U, Eigentler TK, Amaral T, Katalinic A, Holleczek B, et al. Time Trends in Incidence and Mortality of Cutaneous Melanoma in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2019) 33(7):1272–80.
53. Garbe C, Leiter U. Melanoma Epidemiology and Trends. *Clin Dermatol* (2009) 27(1):3–9.
54. Garnett MJ, Marais R. Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene. *Cancer Cell.* 2004;6(4):313-319.
55. Geller AC, Miller DR, Lew RA, Clapp RW, Wenneker MB, Koh HK. Cutaneous Melanoma Mortality Among the Socioeconomically Disadvantaged in Massachusetts. *Am J Public Health* (1996) 86(4):538–43.
56. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, Lazar AJ, Faries MB, Kirkwood JM, McArthur GA, Haydu LE, Eggermont AMM, Flaherty

- KT, Balch CM, Thompson JF; for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017 Nov;67(6):472-492.
57. Gogas H, Dummer R, Ascierto PA, Arance A, Mandalà M, Liszkay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsová I, Gutzmer R, Sileni VC, Dutriaux C, Yamazaki N, Loquai C, Queirolo P, Jan de Willem G, Sellier AT, Suissa J, Murriss J, Gollerkeri A, Robert C, Flaherty KT. Quality of life in patients with BRAF-mutant melanoma receiving the combination encorafenib plus binimetinib: Results from a multicentre, open-label, randomised, phase III study (COLUMBUS). *Eur J Cancer.* 2021 Jul;152:116-128.
 58. Gogas HJ, Flaherty KT, Dummer R, Ascierto PA, Arance A, Mandala M, Liszkay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, Sileni VC, Dutriaux C, de Groot JWB, Yamazaki N, Loquai C, Gollerkeri A, Pickard MD, Robert C. Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. *Eur J Cancer.* 2019 Sep;119:97-106.
 59. Gorka E, Fabó D, Gézsi A, Czirbesz K, Fedorcsák I, Liszkay G. Dabrafenib Therapy in 30 Patients with Melanoma Metastatic to the Brain: a Single-centre Controlled Retrospective Study in Hungary. *Pathol Oncol Res.* 2018 Apr;24(2):401-406.
 60. Gutiérrez-González E, López-Abente G, Aragonés N, Pollán M, Pastor-Barriuso R, Sánchez MJ, et al. Trends in Mortality From Cutaneous Malignant Melanoma in Spain (1982-2016): Sex-Specific Age-Cohort-Period Effects. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2019) 33(8):1522–8.; Ward EM, Sherman RL, Henley SJ, Jemal A, Siegel DA, Feuer EJ, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Featuring Cancer in Men and Women Age 20-49 Years. *J Natl Cancer Inst* (2019) 111(12):1279–97.
 61. Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10240):1835-1844.
 62. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Wolchok JD, Hersey P, Joseph R, Weber JS, Dronca R, Mitchell TC, Patnaik A, Zarour HM, Joshua AM, Zhao Q, Jensen E, Ahsan S, Ibrahim N, Ribas A. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol.* 2019 Apr 1;30(4):582-588.
 63. Hammer O, Harper DAT, Ryan PD. PAST: Paleontological Statistics software package for education and data analysis. 4:9 pp, 2001.
 64. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH Jr, Kaempgen E, Martín-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Martin AM, Swann S, Haney P, Mirakhur B, Guckert ME, Goodman V, Chapman PB. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012 Jul 28;380(9839):358-65.

65. Heppt MV, Siepmann T, Engel J, et al. Prognostic significance of BRAF and NRAS mutations in melanoma: a German study from routine care. *BMC Cancer*. 2017;17(1):536
66. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Hill A, Hogg D, Marquez-Rodas I, Jiang J, Rizzo J, Larkin J, Wolchok JD. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Nov;19(11):1480-1492.
67. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):711-23.
68. <http://stat.nrr.hu/> Országos Onkológiai Intézet, Nemzeti Rákregiszter és Biostatistikai Központ, 2021
69. <https://gco.iarc.fr/today/home> Cancer Today, International Agency for Research on Cancer, 2021
70. <https://www.cancernetwork.com/view/early-data-for-pd-l1-ido-peptide-vaccine-plus-standard-pd-1-inhibition-shows-promise-in-metastatic-melanoma>
71. <https://www.ksh.hu/> Központi Statisztikai Hivatal, 2021
72. Huang RR, Jalil J, Economou JS, Chmielowski B, Koya RC, Mok S, Sazegar H, Seja E, Villanueva A, Gomez-Navarro J, Glaspy JA, Cochran AJ, Ribas A. CTLA4 blockade induces frequent tumor infiltration by activated lymphocytes regardless of clinical responses in humans. *Clin Cancer Res*. 2011 Jun 15;17(12):4101-9.
73. Iannacone MR, Green AC. Towards skin cancer prevention and early detection: evolution of skin cancer awareness campaigns in Australia. *Melanoma Manag* (2014) 1(1):75–84.
74. Imrédi E, Plótár V, Szavcsur P, et al. [Treatment of metastatic progression following the synchronous occurrence of cutaneous and ocular primary melanomas]. *Orv Hetil*. 2018;159(16):642-647.
75. Ji RR, Chasalow SD, Wang L, Hamid O, Schmidt H, Cogswell J, Alaparthi S, Berman D, Jure-Kunkel M, Siemers NO, Jackson JR, Shahabi V. An immune-active tumor microenvironment favors clinical response to ipilimumab. *Cancer Immunol Immunother*. 2012 Jul;61(7):1019-31.
76. Kelderman S, Heemskerk B, van Tinteren H, van den Brom RR, Hospers GA, van den Eertwegh AJ, Kapiteijn EW, de Groot JW, Soetekouw P, Jansen RL, Fiets E, Furness AJ, Renn A, Krzystanek M, Szallasi Z, Lorigan P, Gore ME, Schumacher TN, Haanen JB, Larkin JM, Blank CU. Lactate dehydrogenase as a selection criterion for ipilimumab treatment in metastatic melanoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2014 May;63(5):449-58.

77. Knutson KL, Disis ML, Salazar LG. CD4 regulatory T cells in human cancer pathogenesis. *Cancer Immunol Immunother.* 2007 Mar;56(3):271-85.
78. Ku GY, Yuan J, Page DB, Schroeder SE, Panageas KS, Carvajal RD, Chapman PB, Schwartz GK, Allison JP, Wolchok JD. Single-institution experience with ipilimumab in advanced melanoma patients in the compassionate use setting: lymphocyte count after 2 doses correlates with survival. *Cancer.* 2010 Apr 1;116(7):1767-75.
79. Ladányi A. A tumort infiltráló immunsejtek prognosztikai értéke melanómában. *Magy Onkol.* 2013 Jun;57(2):85-95.
80. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liszkay G, Maio M, Mandalà M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L, de la Cruz-Merino L, Dutriaux C, Garbe C, Sovak MA, Chang I, Choong N, Hack SP, McArthur GA, Ribas A. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014 Nov 13;371(20):1867-76.
81. Lee SM, Betticher DC, Thatcher N. Melanoma: chemotherapy. *Br Med Bull.* 1995;51(3):609-630.
82. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, Sunderkötter C, Kaatz M, Schulte KW, Lehmann P, Vogt T, Ulrich J, Herbst R, Gehring W, Simon JC, Keim U, Martus P, Garbe C; German Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):757-767.
83. Lens MB, Dawes M, Newton-Bishop JA, Goodacre T. Tumour thickness as a predictor of occult lymph node metastases in patients with stage I and II melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy. *Br J Surg.* 2002 Oct;89(10):1223-7.
84. Lewis KD, Larkin J, Ribas A, Flaherty KT, McArthur GA, Ascierto PA, Dréno B, Yan Y, Wongchenko M, McKenna E, Zhu Q, Mun Y, Hauschild A. Impact of depth of response on survival in patients treated with cobimetinib ± vemurafenib: pooled analysis of BRIM-2, BRIM-3, BRIM-7 and coBRIM. *Br J Cancer.* 2019 Oct;121(7):522-528.
85. Liszkay G, Kiss Z, Gyulai R, Oláh J, Holló P, Emri G, Csejtei A, Kenessey I, Benedek A, Polányi Z, Nagy-Erdei Z, Daniel A, Knollmayer K, Várnai M, Vokó Z, Nagy B, Rokszin G, Fábrián I, Barcza Z, Polgár C. Changing Trends in Melanoma Incidence and Decreasing Melanoma Mortality in Hungary Between 2011 and 2019: A Nationwide Epidemiological Study. *Front Oncol.* 2021 Feb 12;10:612459.
86. Liszkay G, Mátrai Z, Czirbesz K, Jani N, Bencze E, Kenessey I. Predictive and Prognostic Value of BRAF and NRAS Mutation of 159 Sentinel Lymph Node Cases in Melanoma-A Retrospective Single-Institute Study. *Cancers (Basel).* 2021 Jun 30;13(13):3302.
87. Liszkay G, Orosz Z, Péley G, Csuka O, Plótár V, Sinkovics I, Bánfalvi T, Fejős Z, Gilde K, Kásler M. Relationship between sentinel lymph node status and regression of primary malignant melanoma. *Melanoma Res.* 2005 Dec;15(6):509-13.

88. Liszkay G, Péley G, Sinkovics I, Péter I, Orosz Z, Fejős Z, Horváth B, Köves I, Gilde K, Kásler M. Clinical significance of sentinel lymph node involvement in malignant melanoma. *Pathol Oncol Res.* 2003;9(3):184-7.
89. Liszkay G. Az előrehaladott melanoma immunterápiája *Háziorvos Továbbképző Szemle* 23: 2018:8 496-499.
90. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, Chiarion-Sileni V, Lebbe C, Mandalà M, Millward M, Arance A, Bondarenko I, Haanen JBAG, Hansson J, Utikal J, Ferraresi V, Mohr P, Probachai V, Schadendorf D, Nathan P, Robert C, Ribas A, Davies MA, Lane SR, Legos JJ, Mookerjee B, Grob JJ. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(7):1631-1639. Erratum in: *Ann Oncol.* 2019 Nov 1;30(11):1848. PMID: 28475671; PMCID: PMC5834102.
91. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, Hughes TM, Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 1;29(10):1239-46.
92. Loo E, Khalili P, Beuhler K, Siddiqi I, Vasef MA. BRAF V600E Mutation Across Multiple Tumor Types: Correlation Between DNA-based Sequencing and Mutation-specific Immunohistochemistry. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM.* 2018;26(10):709-713.
93. Manninen AA, Gardberg M, Juteau S, et al. BRAF immunohistochemistry predicts sentinel lymph node involvement in intermediate thickness melanomas. *PloS One.* 2019;14(4):e0216043.
94. Massi D, Borgognoni L, Franchi A, Martini L, Reali UM, Santucci M. Thick cutaneous malignant melanoma: a reappraisal of prognostic factors. *Melanoma Res.* 2000 Apr;10(2):153-64.
95. Mesti T, Ceplak Mencin V, Mileva Boshkoska B, Ocvirk J. Adverse events during immunotherapy in Slovenian patients with metastatic melanoma reveal a positive correlation with better treatment outcomes. *Radiol Oncol.* 2021 May 4;55(3):354-361.
96. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Puleo CA, Coventry BJ, Kashani-Sabet M, Smithers BM, Paul E, Kraybill WG, McKinnon JG, Wang HJ, Elashoff R, Faries MB; MSLT Group. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2014 Feb 13;370(7):599-609.
97. Morton DL. Overview and update of the phase III Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. *Clin Exp Metastasis.* 2012 Oct;29(7):699-706.
98. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, Butler MO, Schlaak M, Sullivan RJ, Ochsenreither S, Dummer R, Kirkwood JM, Joshua AM, Sacco JJ, Shoushtari AN, Orloff M, Piulats JM, Milhem M, Salama AKS, Curti B, Demidov L, Gastaud L, Mauch C, Yushak M, Carvajal RD, Hamid O, Abdullah SE, Holland C, Goodall

- H, Piperno-Neumann S; IMCgp100-202 Investigators. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*. 2021 Sep 23;385(13):1196-1206.
99. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03; National Cancer Institute: Bethesda, MD, USA, 2010.
 100. Nissan MH, Pratilas CA, Jones AM, Ramirez R, Won H, Liu C, Tiwari S, Kong L, Hanrahan AJ, Yao Z, Merghoub T, Ribas A, Chapman PB, Yaeger R, Taylor BS, Schultz N, Berger MF, Rosen N, Solit DB. Loss of NF1 in cutaneous melanoma is associated with RAS activation and MEK dependence. *Cancer Res*. 2014 Apr 15;74(8):2340-50.
 101. Ny L, Hernberg M, Nyakas M, et al. BRAF mutational status as a prognostic marker for survival in malignant melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2020;59(7):833-844.
 102. Parrag P, Wéber A, Liszkay G, Nagy P, Kásler M, Polgár C, Kenessey I. A melanóma hazai morbiditási és mortalitási helyzete a XXI. század első két évtizedében [Hungarian situation of melanoma incidence and mortality in the first two decades of 21st century]. *Magy Onkol*. 2022 Jun 20;66(2):94-99.
 103. Petrelli F, Ghidini A, Simioni A, Campana LG. Impact of electrochemotherapy in metastatic cutaneous melanoma: a contemporary systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*. 2022 May;61(5):533-544.
 104. Rashid OM, Sloot S, Zager JS. Regional therapy in metastatic melanoma: an update on minimally invasive intraarterial isolated limb infusion and percutaneous hepatic perfusion. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(10):1355-1364.
 105. Rinderknecht JD, Goldinger SM, Rozati S, et al. RASopathia Skin Eruptions during Vemurafenib Therapy. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e58721.
 106. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, Chiarion Sileni V, Schachter J, Garbe C, Bondarenko I, Gogas H, Mandalá M, Haanen JBAG, Lebbé C, Mackiewicz A, Rutkowski P, Nathan PD, Ribas A, Davies MA, Flaherty KT, Burgess P, Tan M, Gasal E, Voi M, Schadendorf D, Long GV. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):626-636.
 107. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020;38(33):3937-3946.
 108. Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(9):1239-1251.
 109. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Hamid O, Mateus C, Shapira-Frommer R, Kosh M, Zhou H, Ibrahim N, Ebbinghaus S, Ribas A; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2521-32.

110. Robert C, Schadendorf D, Messina M, Hodi FS, O'Day S; MDX010-20 investigators. Efficacy and safety of retreatment with ipilimumab in patients with pretreated advanced melanoma who progressed after initially achieving disease control. *Clin Cancer Res.* 2013 Apr 15;19(8):2232-9.
111. Ruiter DJ, Spatz A, van den Oord JJ, Cook MG; Pathology Committee of the European Organization Research and Treatment of Cancer (EORTC) Melanoma Group. Pathologic staging of melanoma. *Semin Oncol.* 2002 Aug;29(4):370-81.
112. Schmid-Wendtner MH, Baumert J, Schmidt M, Plewig G, Volkenandt M, Hölzel D. Prognostic index for cutaneous melanoma: an analysis after follow-up of 2715 patients. *Melanoma Res.* 2001 Dec;11(6):619-26.
113. Simeone E, Gentilcore G, Giannarelli D, Grimaldi AM, Caracò C, Curvietto M, Esposito A, Paone M, Palla M, Cavalcanti E, Sandomenico F, Petrillo A, Botti G, Fulciniti F, Palmieri G, Queirolo P, Marchetti P, Ferraresi V, Rinaldi G, Pistillo MP, Ciliberto G, Mozzillo N, Ascierto PA. Immunological and biological changes during ipilimumab treatment and their potential correlation with clinical response and survival in patients with advanced melanoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2014 Jul;63(7):675-83.
114. Suo A, Chan Y, Beaulieu C, Kong S, Cheung WY, Monzon JG, Smylie M, Walker J, Morris D, Cheng T. Anti-PD1-Induced Immune-Related Adverse Events and Survival Outcomes in Advanced Melanoma. *Oncologist.* 2020 May;25(5):438-446.
115. Tabbakh T, Volkov A, Wakefield M, Dobbinson S. Implementation of the SunSmart Program and Population Sun Protection Behaviour in Melbourne, Australia: Results From Cross-Sectional Summer Surveys From 1987 to 2017. *PloS Med* (2019) 16(10):e1002932.
116. Tarhini AA, Lee SJ, Li X, Rao UNM, Nagarajan A, Albertini MR, Mitchell JW Jr, Wong SJ, Taylor MA, Laudi N, Truong PV, Conry RM, Kirkwood JM. E3611-A Randomized Phase II Study of Ipilimumab at 3 or 10 mg/kg Alone or in Combination with High-Dose Interferon- α 2b in Advanced Melanoma. *Clin Cancer Res.* 2019 Jan 15;25(2):524-532.
117. Tawbi HA, Hodi FS, Long GV. Nivolumab with or without Relatlimab in Untreated Advanced Melanoma. Reply. *N Engl J Med.* 2022 May 12;386(19):1860-1861.
118. Tímár J, Ladányi A. A daganatok immunterápiájának prediktív markerei, a PD-L1-meghatározás gyakorlati kérdései [Predictive markers of immunotherapy of cancer, practical issues of PD-L1 testing]. *Magy Onkol.* 2017 Jun 6;61(2):158-166.
119. Trunzer K, Pavlick AC, Schuchter L, et al. Pharmacodynamic effects and mechanisms of resistance to vemurafenib in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013;31(14):1767-1774.
120. van der Leest RJT, de Vries E, Bulliard J-L, Paoli J, Peris K, Stratigos AJ, et al. The Euromelanoma Skin Cancer Prevention Campaign in Europe: Characteristics and Results of 2009 and 2010. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2011) 25(12):1455–65.
121. Várnai M, Kiss Z, Gyulai R, Oláh J, Holló P, Emri G, Csejtei A, Kenessey I, Benedek A, Polányi Z, Nagy-Erdei Z, Dániel A, Knollmayer K, Rokszin G, Fábíán I, Barcza Z, Polgár C, Nagy B, Liszky G, Vokó Z. Improving Quality Indicator of Melanoma Management - Change of Melanoma Mortality-to-Incidence Rate Ratio

- Based on a Hungarian Nationwide Retrospective Study. *Front Oncol.* 2021 Oct 19;11:745550.
122. Ward EM, Sherman RL, Henley SJ, Jemal A, Siegel DA, Feuer EJ, Firth AU, Kohler BA, Scott S, Ma J, Anderson RN, Benard V, Cronin KA. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Featuring Cancer in Men and Women Age 20-49 Years. *J Natl Cancer Inst.* 2019 Dec 1;111(12):1279-1297. doi: 10.1093/jnci/djz106. PMID: 31145458; PMCID: PMC6910179.
 123. Weatherhead EC, Andersen SB. The search for signs of recovery of the ozone layer. *Nature.* 2006 May 4;441(7089):39-45.
 124. Whiteman DC, Bray CA, Siskind V, Green AC, Hole DJ, Macke RM. Changes in the Incidence of Cutaneous Melanoma in the West of Scotland and Queensland, Australia: Hope for Health Promotion? *Eur J Cancer Prev* (2008) 17(3):243–50.
 125. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Wagstaff J, Schadendorf D, Ferrucci PF, Smylie M, Dummer R, Hill A, Hogg D, Haanen J, Carlino MS, Bechter O, Maio M, Marquez-Rodas I, Guidoboni M, McArthur G, Lebbé C, Ascierto PA, Long GV, Cebon J, Sosman J, Postow MA, Callahan MK, Walker D, Rollin L, Bhore R, Hodi FS, Larkin J. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017 Oct 5;377(14):1345-1356.
 126. Youl PH, Soyer HP, Baade PD, Marshall AL, Finch L, Janda M. Can skin cancer prevention and early detection be improved via mobile phone text messaging? A randomised, attention control trial. *Prev Med* (2015) 71:50–6.

8 Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki az Országos Onkológiai Intézet főigazgatóinak Dr. Eckhardt Sándor professzor úrnak, Dr. Kásler Miklós professzor úrnak, Dr. Polgár Csaba professzor úrnak az intézeti háttér biztosításáért.

Az Országos Onkológiai Intézet valamennyi munkatársának, akik mintegy 35 éves intézeti gyógyító- és tudományos tevékenységemben segítettek, ezen belül elsősorban közvetlen kollégáim, mindenekelőtt Dr. Balatoni Tímea tanárnőnek, osztályvezető főorvos helyettesnek, Dr. Hunyadi János, Dr. Pánczél Gitta, Dr. Baranyai Fanni, Dr. Kispál Mihály, Dr. Hunyadi Karen, Dr. Kozéki Zsófia, Dr. Danyi Tímea, Dr. Vattay Dorottya, Dr. Melegh Krisztina, Dr. Ottó Iringó Ágnes, Dr. Csellár Zsuzsanna kollégáknak áldozatos munkáját köszönöm meg. Köszönöm az osztályunkon dolgozó asszisztenseknek és nővéreknek azt a színvonalas munkát, ami mind a betegellátásnak, mind a tudományos tevékenységnek elengedhetetlen alapját képezik.

Ph.D. hallgatóimnak, Dr. Balatoni Tímeának és Dr. Czirbesz Katának, az irányításom alatt szakdolgozatot készített hallgatóknak és TDK munkát végzett kollégáknak. Köszönöm érdeklődésüket, szorgalmas és értékes munkájukat.

A tudományos együttműködésben a teljesség igénye nélkül kiemelem Dr. Tímár József, Dr. Kotlán Beatrix, Dr. Ladányi Andrea, Dr. Csuka Orsolya, Dr. Nagy Péter, Dr. Mátrai Zoltán, Dr. Péley Gábor, Dr. Kenessey István, Dr. Kiss Zoltán, Dr. Várnai Máté, Dr. Vokó Zoltán kollégákat.

Megköszönöm szüleimnek és családomnak, barátaimnak.

Nagyon köszönöm az Intézet könyvtárosainak Nádas Orsolyának és Pirmann Tamásnak naprakész, lelkiismeretes segítségüket.

Végezetül megköszönöm Horváth Anikónak, aki nem csak a szerkesztésben és a disszertáció kivitelezésében vett részt, hanem valódi alkotótársnak bizonyult.

9 Publikációk

A dolgozatban összefoglalt tudományos közlemények

1. **Liszkay G**, Kiss Z, Gyulai R, Oláh J, Holló P, Emri G, Csejtei A, Kenessey I, Benedek A, Polányi Z, Nagy-Erdei Z, Daniel A, Knollmayer K, Várnai M, Vokó Z, Nagy B, Rokszin G, Fábíán I, Barcza Z, Polgár C. Changing Trends in Melanoma Incidence and Decreasing Melanoma Mortality in Hungary Between 2011 and 2019: A Nationwide Epidemiological Study. *Front Oncol.* 2021 Feb 12;10:612459. *IF: 5,738 Nyilvános idéző összesen: 8 (Független: 5)*
2. Várnai M, Kiss Z, Gyulai R, Oláh J, Holló P, Emri G, Csejtei A, Kenessey I, Benedek A, Polányi Z, Nagy-Erdei Z, Dániel A, Knollmayer K, Rokszin G, Fábíán I, Barcza Z, Polgár C, Nagy B, **Liszkay G***, **Vokó Z***. Improving Quality Indicator of Melanoma Management - Change of Melanoma Mortality-to-Incidence Rate Ratio Based on a Hungarian Nationwide Retrospective Study. *Front Oncol.* 2021 Oct 19;11:745550. **(These authors have contributed equally to this work and share last authorship.) IF: 5,738 Nyilvános idéző összesen 1 (Független: 0)*
3. Parrag P, Wéber A, **Liszkay G**, Nagy P, Kásler M, Polgár C, Kenessey I. A melanóma hazai morbiditási és mortalitási helyzete a XXI. század első két évtizedében. *Magy Onkol.* 2022 Jun 20;66(2):94-99.
4. Balatoni T, **Liszkay G**, Miklós Z, Kásler M. A melanoma malignum epidemiológiája (Klinikai tapasztalatok az Országos Onkológiai Intézetben). *Orv Hetil.* 2011 Jun 19;152(25):1000-6. *Nyilvános idéző összesen: 8 (Független: 5)*
5. Czirbesz K, Gorka E, Kovács F, Pörnczy E, Melegh K, Hetesi K, Antal P, **Liszkay G.**: Clinical report of Sentinel-Node Biopsy in 850 Melanoma Patient: A 5-Year Follow-up study. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014, 27: 1183-1183. (Abstract)
6. **Liszkay G**, Mátrai Z, Czirbesz K, Jani N, Bencze E, Kenessey I. Predictive and Prognostic Value of BRAF and NRAS Mutation of 159 Sentinel Lymph Node Cases in Melanoma-A Retrospective Single-Institute Study. *Cancers (Basel).* 2021 Jun 30;13(13):3302. *IF: 6,575 Nyilvános idéző: 1 (Független: 1)*
7. Czirbesz K, Gorka E, Balatoni T, Pánczél G, Melegh K, Kovács P, Gézsi A, **Liszkay G.** Efficacy of Vemurafenib Treatment in 43 Metastatic Melanoma Patients with BRAF Mutation. Single-Institute Retrospective Analysis, Early Real-Life Survival Data. *Pathol Oncol Res.* 2019 Jan;25(1):45-50. *IF: 2,826 Nyilvános idéző: 7 (Független: 7)*
8. Czirbesz K, Pánczél G, Baranyai F, Kispál M, Tóth E, Böcs K, Balatoni T, Fröhlich G, **Liszkay G.** BRAF-MEK gátló terápiával elért eredményeink 118, metasztatikus melanómában szenvedő betegnél az Országos Onkológiai Intézetben. *Magy Onkol.* 2022 Jun 20;66(2):110-117.
9. Balatoni T, Ladányi A, Fröhlich G, Czirbesz K, Kovács P, Pánczél G, Bence E, Plótár V, **Liszkay G.** Biomarkers Associated with Clinical Outcome of Advanced

- Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. *Pathol Oncol Res.* 2020 Jan;26(1):317-325. *IF: 3,201 Nyilvános idéző összesen: 20 (Független: 15)*
10. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mackiewicz A, Robert C, Chiarion-Sileni V, Arance A, Lebbé C, Svane IM, McNeil C, Rutkowski P, Loquai C, Mortier L, Hamid O, Bastholt L, Dreno B, Schadendorf D, Garbe C, Nyakas M, Grob JJ, Thomas L, **Liszkay G**, Smylie M, Hoeller C, Ferraresi V, Grange F, Gutzmer R, Pikiel J, Hosein F, Simsek B, Maio M. Overall survival at 5 years of follow-up in a phase III trial comparing ipilimumab 10 mg/kg with 3 mg/kg in patients with advanced melanoma. *J Immunother Cancer.* 2020 Jun;8(1):e000391. doi: 10.1136/jitc-2019-000391. Erratum in: *J Immunother Cancer.* 2020 Jul;8(2): PMID: 32503946; PMCID: PMC7279645. *IF: 13,751 Nyilvános idéző összesen: 356 (Független: 307)*
 11. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, Mackiewicz A, Chiarion-Sileni V, Arance A, Lebbé C, Bastholt L, Hamid O, Rutkowski P, McNeil C, Garbe C, Loquai C, Dreno B, Thomas L, Grob JJ, **Liszkay G**, Nyakas M, Gutzmer R, Pikiel J, Grange F, Hoeller C, Ferraresi V, Smylie M, Schadendorf D, Mortier L, Svane IM, Hennicken D, Qureshi A, Maio M. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 May;18(5):611-622. *IF: 36,418*
 12. Balatoni T, Mohos A, Papp E, Sebestyén T, **Liszkay G**, Oláh J, Varga A, Lengyel Z, Emri G, Gaudi I, Ladányi A. Tumor-infiltrating immune cells as potential biomarkers predicting response to treatment and survival in patients with metastatic melanoma receiving ipilimumab therapy. *Cancer Immunol Immunother.* 2018 Jan;67(1):141-151. *IF: 4,900 Nyilvános idéző összesen: 56 (Független: 49)*
 13. Eikenes G.: The clinical value of anti-PD1 therapy in melanoma, diplomamunka, 2022, témavezetők: **Dr. Liszkay Gabriella**, Dr. Polgár Csaba

Összesített IF: 79,147

Összes idéző: 479

Összes független idéző: 407