

Megújuló szemlélethez vezető mérföldkövek a melanoma történetéből

Gilde Katalin

Országos Onkológiai Intézet, Bőrgyógyászati Osztály, Budapest

A szerző a melanoma irodalmát áttekintve ismerteti azokat a meghatározó ismereteket, melyek megváltoztatták a melanoma hagyományos terápiás megközelítését. Kiemeli a melanomaprogresszió azon elemeit, melyek racionálisan átalakították a dogmatikusan radikális sebészi gyakorlatot. Ismerteti a regresszió jelenségét, melynek megítélése még további kutatásokat kíván, valamint tárgyalja a melanoma hormonfüggőségét, melynek gyakorlati jelentősége egyes speciális problémák (pl. terhességmegszakítás indikációja, hormonális fogamzásgátlás, posztmenopauzális hormonpótlás) megfelelő kezelésében van. A hagyományos, komplex, tumorpusztító mechanizmusok (kemoterápia, sugárterápia) korlátozott eredményessége tumorbiológiai ismeretekre épülő új kezelési stratégiák alkalmazását teszi szükségessé. A szerző röviden ismerteti a vakcináció, antiangiogenezis és génmanipulációs módszerek alkalmazási lehetőségét. *Magyar Onkológia* 47:3–11, 2003

The author stresses, out of the abundant literature of melanoma, those new pieces of information that have changed the conventional therapeutic approach to melanoma. Elements of melanoma progression leading to a rational transformation of the dogmatic radical surgery are described. In addition, the phenomenon of regression, still requiring further investigations, is also dealt with, as well as the hormonal dependence of melanoma, which has practical importance in the management of some problems, e.g. indication of pregnancy interruption, hormonal contraception, and hormone substitution therapy in postmenopausal women. The limited effectiveness of conventional complex tumour killing mechanisms (chemotherapy and radiotherapy) necessitates new therapeutic strategies based on tumour biological knowledge. Finally, the fields of application of vaccination and antiangiogenic and gene manipulation techniques are touched upon. *Gilde K. Milestones leading to new perspectives in melanoma therapy. Hungarian Oncology* 47:3–11, 2003



A melanoma első jelentős klinikai ismertetése egy lelkes vidéki orvos tollából született 1857-ben, aki 8 melanomás betegét követve vont le máig helytálló megfigyeléseket a daganat kórfolyásáról (44). Norris megfigyelte a családi hajlamot, az érintett betegek jellegzetes, világos bőr- és szemszínnel járó fenotípusát, valamint szokatlanul sok pigmentált képlet jelenlétét. Szemléletesen leírta az áttétes melanoma pusztító, öntörvényű, befolyásolhatatlan progresszióját.

Amennyiben össze kívánjuk foglalni az eltelt másfél évszázad hatását a melanoma vonatkozá-

sában, illúziórombolóan meg kell állapítani, hogy a metasztatikus melanoma lefolyásában nincs alapvető változás. A túlélés javulása az általános medicina fejlődésével és a diagnosztikus módszerek finomodásával hozható összefüggésbe. Ez a kiábrándító felismerés ugyanakkor óriási motivációt ad az alapkutatásoknak, a metasztatikus folyamat megértésére irányuló vizsgálatoknak. A melanoma megítélését és a terápiás módszerek lassú fejlődését a daganat ritkasága és rendkívül agresszív lefolyása határozta meg. A diagnosztikus tapasztalatlanság késleltette a daganat korai szakban való felismerését, a gyors progresszió pedig bénította a terápiás kísérletezőkedvet.

Az utóbbi évtizedekben a melanoma incidenciája rohamos növekedést mutatott. A súlyos lefolyású daganat gyakori megjelenése, komoly kihívást jelentve a klinikai onkológiának, alkalmat adott a tapasztalatszerzésre, melynek nyomán a

Közlésre érkezett: 2003. január 10.

Elfogadva: 2003. március 1.

Levelezési cím: Dr. Gilde Katalin,
Országos Onkológiai Intézet, Bőrgyógyászati Osztály,
1122 Budapest, Ráth György u. 7-9. Tel.: 361-224-8600,
Fax: 361-224-8620. E-mail: gilde@oncol.hu

korábbi szemlélet és merev terápiás megközelítés fokozatosan átalakult.

A melanoma múltban gyökerező terápiás elvei

A melanoma malignum mai terápiás gyakorlatára is kiható előzmények másfél évszázados patológiai elveken nyugszanak, melyet színezték a melanománál megfigyelt egyedi sajátságok, a fel-fokozott kiújulási és áttétképzési hajlam.

A XIX. századi orvoslás meghatározó személyisége Virchow, német patológus volt. A lépcsőzetes, nyirokutakon a nyirokcsomókba, majd innen a véráramba történő tumorterjedésről vallott nézete determinálta a daganatok, így a melanoma sebészetét is.

Handley, angol patológus 1907-ben, a Lancetben ismertette egy melanomás nőbeteg boncolási leletét. Konstatálva a melanoma valamennyi szervet érintő áttétképzési hajlamát tett javaslatot a primer melanoma sebészi ellátására (20). Ajánlása szerint a melanomát 1 inch-nyi (kb. 2,4 cm) ép bőrszegéllyel kell eltávolítani és a metszést a bőr alatt, ferdén, a subcutison át még további 1 inch-csel megnagyobbítani. A metszés hatoljon át a fascián, az izmokba. Ajánlásával daganatmentes szélek biztosítására törekedett.

Handley javaslata 5 cm-es biztonsági zónaként ment át a sebészi köztudatba és több mint 70 évig uralkodott a gyakorlatban. A radikális sebészeti ellátás dacára gyakori volt a lokális kiújulás, a távoli áttét, és alacsony maradt a túlélés. A bátoratlan és szörványos kísérleteket a sugárkezelés alkalmazására lefékezték a nem javuló túlélési eredmények, a befolyásolhatatlan távoli áttétek.

A kudarc hatására a tengerentúlon ultraradikális sebészi megoldásokat alkalmaztak. Együlésben elvégezték két nyirokrégió műtétét is, a hatalmas biztonsági szegéllyel eltávolított primer melanomával együtt.

Pack meghatározó személyisége volt a melanoma kezelésének. Érdeme, hogy megfigyeléseit publikálva gyarapította a melanoma klinikai ismeretanyagát. Közleményeiből ugyanakkor világosan kitűnik, hogy az értékelés időszakában a melanoma még mindig ritka daganatnak számított (46).

A melanoma incidenciájának rohamos növekedése ezután indult. A megnövekedett esetszám alkalmat adott az etiológia feltárására az epidemiológiai adatok tükrében, valamint olyan ismeretek felhalmozására, melyek alapvetően megváltoztatták a melanomáról kialakult sematikus képet.

Mérföldkövek a szemléletváltozás útján

Allen és Spitz 1953-ban elkülönítették a melanoma két típusát, a szuperficialisan és nodularisan terjedő formát. Ez lehetőséget adott a melanoma kórlefolyásának differenciált értékelésére, s kiderült, hogy a különböző morfológia eltérő biológiai viselkedést, túlélési esélyeket képvisel (3).

Clark (11) és Breslow (8) bevezették a nevükkel is jelzett paramétereket, melyek objektíven,

numerikusan írják le a daganatot. A Clark-féle I-V szint a daganat mélységi terjedését a bőr jól definiált anatómiai rétegeivel jellemzi, a hámtól a subcutisig, míg a Breslow-érték a mm-ben kifejezett maximális tumorvastagságot jelenti. A maximális tumorvastagság a legfontosabb primer tumorból felállítható prognosztikus paraméter, szoros összefüggést mutat a túlélési valószínűséggel. Mindkét jellemző közös gyengéje, hogy a melanoma előrehaladottsági állapotát tükrözik az eltávolítás időpontjában, de nem adnak felvilágosítást a daganatfejlődés dinamikájáról.

A jelenlegi stádiumbeosztás hisztológiai paraméterei között a Breslow-féle maximális tumorvastagság ma is elengedhetetlen, kiegészülve az ulceráció detektálásával.

A matematikai, statisztikai módszerek alkalmazása (12, 27) segítettek feltárni az egymás mellett érvényesülő klinikai, patológiai tényezők súlyát a melanoma természetes kórlefolyásában. A szignifikáns prognosztikus faktorok lehetőséget nyújtottak a betegek homogén csoportosítására, a különböző terápiás eljárások hiteles értékelését segítve.

A sebészeti radikalitás

A legkényesebb terápiás kérdés a primer melanoma sebészi radikalitásának mértéke volt, melyhez való, évtizedekig tartó merev ragaszkodást a magas lokális kiújulási arány tartotta fenn.

A patológiai prognosztikus paraméterek következetes alkalmazása és a túlélés multifaktoriális elemzése elősegítették annak felismerését, hogy nem a sebészeti zóna nagysága, hanem a primer tumor vastagsággal jellemezhető előrehaladottsági állapota határozza meg a túlélést.

Az első közlemény, mely megkérdőjelezi a melanoma sebészetében a fenntartások nélküli radikalitást, Breslow és Macht nevéhez fűződik, akik 66 eset elemzése alapján megállapították, hogy 0,76 mm tumorvastagság alatt a kimetszés szélessége nem befolyásolja a túlélést (8).

A nyolcvanas években hatalmasra duzzadt a témával kapcsolatos irodalom, de Ackermann 1983-as (1), szlogenné vált kérdésére („How wide and deep is wide and deep enough”) nagyon lassan fogalmazódott meg a válasz.

A daganatsebészet radikalitásának fontos mércéjét jelenti a lokális recidíva, mely egyben hatásosságának egyik látványos mutatója. A melanomára jellemző, hogy a sebészeti radikalitás extrém mértékű fokozása sem eredményezte a várt hatást, a lokális recidívák és a távoli metastázisok kialakulásának megakadályozását. A lokális recidíva kialakulásának ugyanis nemcsak reziduális tumorsejtek lehetnek a forrásai, hanem a primer tumortól már távolabbra került, illetve migrált tumorsejtcsoportok is. Ekkor a primer tumor proliferatív sajátsága új tulajdonsággal, az invazivitással, illetve a motilitással társul. A primer tumortól külön, attól kötőszöveti rostokkal elválasztott tumorsejteket, vagy csoportokat mikroszatellitáknak tartjuk. Elder és munkatársai (13) szisztematikusan feldolgozva 118 ex-

cindátumot, megállapították, hogy a mikroszatelliták jelenléte és gyakorisága szoros összefüggést mutat a primer melanoma mm-ben mért maximális vastagságával. 2,25 mm alatt nem találtak, e fölött viszont 22%-ossá vált a mikroszatellitózis aránya.

A mikroszatellitózis jelenti a magyarázatát a melanomában szokatlanul magas lokális recidívaarányának, mely kérdést vizsgálva, több szerző (2, 29) megállapította, hogy a lokális recidívák kialakulási gyakorisága arányos a primer tumor vastagságával.

A lokális recidívákat kis biztonsági zóna alkalmazását követően találták magasabb arányban (10). Bár csökkenti a lokális recidívák előfordulási gyakoriságát a széles excízió, de a túlélést nem javítja (2). Ezeket az ellentmondásosnak tűnő tényeket csak a melanoma propagációjáról gyűlt biológiai adatokkal lehetett feloldani.

A proliferáció a lokalizált tumor jellegzetessége, míg az invazivitás és a motilitás a metasztatizálás alapfeltétele. E két utóbbi tulajdonság különösen jellemzi a melanomát, valószínűen a melanocyták sui generis tulajdonságából adódóan, nevezetesen, hogy az embrionális élet során a velőcső-eredetű sejtek több szövettípusra átváltozva érnek el a hámba. Monoklonális antitestekkel történt vizsgálatok szemléltetik, hogy a melanoma fejlődésének egyes szakaszaiban a sejteken embriónális melanocytá-fenotípus detektálható (24).

A tumorfejlődésben minőségi változást jelent a proliferációs készséghez társuló invazív és migrációs képesség, mely jól detektálható morfológiai és klinikai jelekkel is társul (22). A melanoma inváziós mélysége, vastagsága, a vertikális növekedés dominanciája mind az invazivitásra utalnak, míg a mikroszatellitózis, a nyirok- és vérerekben a tumorsejtek jelenléte motilitási készségre utal (36). A melanoma kezdeti, proliferatív szakaszában a lokalizált tumor eltávolítása akkor eredményez recidívát, ha reziduális sejtek maradnak vissza. Ekkor azonban, mivel a betegség még lokalizált, az újabb műtét tünetmentesíti a beteget és elméletileg kuratív lehet.

Lokális recidíva azonban a primer tumortól már elvándorolt, metasztatikus képességű sejtcsoportokból, a mikroszatellitákból is kialakulhat a műteti heg környezetében, a helyi kiújulás látzatát keltve. Ezeket a távolabbi került sejtcsoportokat a mégoly radikális sebészeti excízió is csak véletlenszerűen tudná eltávolítani és értelemszerűen nem lehet hatással a régióba, vagy távoli szervekbe eljutott és ott párhuzamosan proliferáló sejtcsoportokra.

A fenti, biológiai tényekből kiinduló levezetés a melanoma klinikai gyakorlatában csak mára nyert polgárjogot, valamennyi mértékadó melanoma centrum 1, illetve 2 cm-es biztonsági zónát tart elfogadhatónak.

Általános vagy lokális anesztézia?

A melanoma sebészetében a lokális anaesztéziát sokáig elvetették, tartva a daganatsejtek mechanikus keringésbe juttatásának lehetőségétől. A

metasztázis kaszkád megismerése ellenére mereven ellenezték a lokális érzéstelenítésben végzett melanomaeltávolítást.

A metasztázisképzés soklépcsős folyamatában, már a korai tumorfejlődési szakban a daganatsejteknek esélyük van az újonnan képződött vékonyfalú erekbe bejutni, éppúgy, mint a lymphaticus csatornába. A kb. 2 mm-es nagyságot elérő daganat túlélési esélyét az angiogenetikus faktorok indukálta új vasculatura jelenti. A keringésbe való bekerülés során azonban 24 órán belül a sejtek több mint 99%-a elpusztul; Fidler kísérletei alapján a mesterségesen keringésbe juttatott daganatsejteknek csak 0,1%-a képes metasztázis kialakításra (15). A keringésben való túlélés feltétele tumorembolus kialakulása, mely a tumorsejtek egymáshoz és/vagy lymphocytákhoz, vérelemekhez való aggregációjával indul. Fibrindepositum veszi körül és védi a sejtaggregátumot a fizikai megsemmisüléstől, valamint az NK-sejtek, monocyták aktivitásától.

A daganatsejtek bejutása a keringésbe fontos, de nem elégséges feltétele a metasztázis kialakulásának. Az érfalra kitapadás, szövetekbe való bejutás, az extravazáció képessége metasztázisra képes fenotípust, sejtfelszíni adhéziós molekulákat, basalmembránt, extracelluláris matrixot degradáló enzimeket feltételez. Mindezek fényénél a metasztázisképzés lehetősége a tumor fejlődési szintjétől függ, mely mellett eltörlő a mechanikus passzálás jelentősége.

Nyirokrégió megítélése

Az elvezető nyirokrégió kezelését is meghatározta – hasonlóan más daganatokéhoz – a daganatok lépcsőzetes terjedését valló virchow-i elmélet. Handley már fentebb idézett munkájában parancsolóan szükségesnek ítélte meg a primer daganattal egyidőben az elvezető nyirokrégió eltávolítását. Az elméletet alátámasztja, hogy az első áttét gyakrabban jelentkezik a nyirokrégióban, mint távoli szervekben, mégha ez utóbbi okozza is a beteg halálát.

Pack, a radikális tengerentúli sebész, az en bloc disszekciók jelentőségét hangsúlyozta, melynek során a primer tumortól folytatódó metasztázissal eltávolították a drenáló nyirokcsomókat. Amennyiben ez két régiót is érintett, akkor mindkét tájék nyirokcsomóit eltávolították (46).

A metasztatikus nyirokcsomók műtétét követően tapasztalt alacsony túlélés hatására profilaktikusan eltávolították a regionális nyirokcsomókat. Az ún. elektív nyirokcsomó-disszekció gyakorlata évtizedekig jellemezte a melanoma kezelését, bár egészen az elmúlt évekig heves viták zajlottak hívei és ellenzői között.

A nyirokrégió profilaktikus ellátását propagálók jelentős érve, hogy a klinikailag negatív csomók is tartalmaztak mikroszkopikus áttétet. Ennek alapján racionálisnak tűnt a korai fázisban eltávolítani a regionális nyirokcsomókat, nem adni lehetőséget távoli áttétképződésre. Az elvégzett 4 randomizált prospektív vizsgálat viszont nem igazolta az elektív disszekciók jótékony ha-

tását a túlélésre (5, 9, 52, 59). A klinikai megfigyelések összhangban vannak azzal az anatómiai ténnyel, hogy a lymphaticus és vascularis rendszer között számos kapcsolat, lymphovenosus shunt létezik. Már a nyirokcsomó-érintettséget megelőzően is alkalom nyílik hematogén disszeminációra. A távoli szervekben az áttét kialakulását és kimutathatóságát több tényező hátráltatja, ezért gyakoribb és korábbi a regionális áttét manifesztálódása. Az sem zárható ki, hogy a regionális nyirokcsomó átmenetileg barrierként szolgál.

A vitatott kérdést sem az experimentális adatok, sem a klinikai vizsgálatok nem tudták megnyugtató konszenzussal zárni, viszont egy gyorsan terjedő, hamar népszerűvé vált módszer napjainkra kiszorította az elektív nyirokcsomó-disszekciót a gyakorlatból.

Sentinel nyirokcsomó-biopszia

Az új eljárást szokás szelektív disszekciónak is nevezni, mely kifejezi az eljárás lényegét, amennyiben csak azoknál történik meg a blokk-disszekció, akiknél az ún. sentinel nyirokcsomóban a hisztológia detektálja a mikrometasztázist.

Az eljárásnak vitathatalan előnyei vannak a profilaktikus disszekcióval szemben. Csak azoknál történik meg a nyirokrégió radikális disszekciója, ahol az őrszem nyirokcsomóban áttétet lehetett igazolni. Alkalmat ad a pontos stagingre, ezáltal az adjuváns kezelés indikálására. A primer tumor prognosztikus jellemzőit felülmúlja, hisz a hagyományos paraméterek (inváziós mélység, maximális tumorvastagság, növekedési jelleg) alapján csak valószínűsíteni, míg a nyirokcsomóban kimutatott mikroszkopikus metasztázis alapján bizonyítani is lehet a primer daganat áttétképző sajátságát.

A módszer elméleti jelentősége is nagy, hisz betekintést enged a regionális nyirokcsomók fiziológiájába, funkcionális szerepébe. A tumoros régiót drenáló nyirokcsomók funkciója meglepően kevésbé ismert. Elsősorban passzív szűrőnek, illetve a másodlagos metasztázisképzés forrásának tekintették. Ez utóbbi szempontból a mikroszkopikus metasztázis eltávolításának jelentősen kell javítania a túlélést, hisz a másodlagos metasztázisok forrása idejekorán sebészi kiiktatásra kerül. A módszer alkalmat ad a tumorimmunológusoknak az őrszem nyirokcsomó és a távolabbi nyirokcsomók sejtes összetételének, aktivitásának izolált és összehasonlító vizsgálatára. A sentinel nyirokcsomó-biopszián alapuló hisztológiai lelet a legújabb stádiumbeosztás nélkülözhetetlen elemévé vált.

A fentebb részletezett ismeretek alapvetően megváltoztatták a melanoma sebészetének gyakorlatát. Számos olyan ismeret is képződött a melanoma természetes lefolyásával, biológiájával kapcsolatosan, melynek jelentősége a terápiás gyakorlatban még nem megítélhető. Az alábbiakban felvázolom azokat a kutatás tárgyát képező problémákat, melyek feltárása és megértése további mérőköveket jelent a melanoma megismerésének útján.

Vitatott jelenségek, összefüggések a melanoma klinikopatológiájában

A regresszió

A tumor ellen, a gazdaszervezet oldaláról meginduló immunológiai mechanizmusok folyamatát jelenti, melynek eredményeként a tumor spon-tán, részlegesen vagy teljesen visszafejlődik.

Az atípusos melanocytaikat nyiroksejtek veszik körül, s ha elpusztulnak a melanint histiocytáer elemek, a melanophagok tárolják, miközben a degradálódást a kötőszövet heges átalakulása kíséri.

A primer melanoma részleges regressziója mellett gyakran megfigyelt jelenség az áttét kialakulása. Az immunológiai folyamatot kikerülő, túlélő sejtek képesek a további proliferációra, illetve metasztázisképzésre. Az ún. ismeretlen primer melanoma elnevezés arra az esetre utal, amikor a metasztázis mellett nem található meg a kiindulásul szolgáló primer tumor. A háttérben joggal feltételezhető a primer melanoma teljes regressziója.

A regresszió prognosztikai értéke és az értékelést nehezítő tényezők

Nincs meggyőző multifaktoriális elemzés a regresszió prognosztikai értékéről. Nincs adat a teljesen regrediált melanomás esetekről, csak azokról, akiknél a regressziót metasztázis követi. A regressziós állapotban eltávolításra kerülő primer melanoma eseteiben lehetetlen megállapítani a regressziót megelőző patológiai stádiumot, ezáltal pontatlanná válik a homogenizáció, mely a prognosztikai tényezők értékelésénél alapvető.

A részleges, vagy több gócban folyó regresszió nehezíti a patológus munkáját, alkalmat ad téves Clark és Breslow szerinti besorolásra. A vékony melanomák szokatlanul rossz kórlefolásának egyik lehetséges magyarázata lehet a részleges regresszió.

A regressziós folyamat gyakran csökkenti a beteg éberségét, tehát késve kerül kezelésre. Vagy a visszafejlődőben levő melanomában kialakuló vérző csomó, vagy az előrehaladott metasztázis tünetei vezetnek orvoshoz.

A regresszió klinikai jelei visszavezethetők az immunológiai és hisztomorfológiailag is demonstrálható történésekre (40). Elsősorban a szuperficiálisan terjedő formában, de valamennyi típusban találkozni regressziós jelekkel, mint erythemás, depigmentált, atrophias, szürke, szürkés-kék foltokkal.

A melanomasejteket élesen körülhatárolt lymphocytacsík övezi, ezen a területen már a melanomasejtek nem ismerhetők fel, helyettük a pigmentet tartalmazó phagocyta tűnnek fel. A gyulladásos folyamat csökkenésével a lymphocytás infiltrátum helyét fibrotikus szövet foglalja el, erekkel, melanophagokkal. Ez utóbbiak hiányában csak egy depigmentált heg emlékeztet a regrediált melanomára.

A normális, finom kollagénstruktúra eltűnik, a rostok horizontális rendeződése a dermis papil-

lárís zónájában adja a fibrosis képét. A számos regressziós fókusz megjelenése a primer melanomában a tumor multicentrikus látszatát keltheti. Sokszor a halo naevusra emlékeztető depigmentált udvar vesz körül pigmentált részletet.

Smith és Stehlin írták le elsőként a regressziós melanoma szövettanát metasztatikus melanomával társultan (54). A regresszió biológiai, klinikopatológiai lényege alapján úgy tűnik, hogy a primer tumor mellett kialakult progresszió alapjául azok a sejtek szolgálnak, melyek megmenekültek a tumorpusztító immunológiai mechanizmusoktól.

Nagy jelentőségű a regressziós melanomák viselkedésének tanulmányozása, a betegek kórlefolrásának regisztrálása és értékelése terápiás szempontból is. Erdemes tapasztalatokat gyűjteni, vajon ezekben az esetekben az immunstimuláló kezelések szerepe kiemelt jelentőségű-e.

A hormonális dependencia, hormonális manipulálhatóság kérdése

A gyakorló klinikusnak azt a benyomását, hogy a melanomával jelentkező nők kedvezőbb kórlefolrásra számíthatnak, számos publikáció támasztja alá (30, 41, 55).

A nemnek, eltérően a többi prognosztikai faktortól, gyakorlati jelentősége a terápia megválasztásán, a beteg felvilágosításán túl egyes speciális problémák (pl. terhességmegszakítás indikációja, hormonális fogamzásgátlás, posztmenopauzális hormonpótlás) megfelelő kezelésében van. Fontos tudni a különböző terápiás kipróbálások megtervezésénél és értékelésénél, vajon a nem prognosztikai hatása függetlenül ható jellemző, avagy egyéb tényezőkkel együttesen érvényesül.

Más prognosztikai faktorokkal való együttes analízis során a nem hatása a túlélésre a tumor vastagságával és a lokalizációval mutatott szoros összefüggést. A gyakorlatból jól ismert tény, hogy a férfiakon inkább a törzsen, ugyanakkor nőknél az alsó végtagon jelentkezik leggyakrabban melanoma, valamint a nők melanomája általában vékonyabb a kezelésvétel idején.

Figyelemreméltó az a feltételezés, mely szerint a férfiak vastagabb tumora összefüggésben áll a melanoma proliferációs kinetikájával (48). Ezt erősítik azon klinikai megfigyelések, melyek szerint a diagnózis pillanatában a férfiaknál nagyobb arányú a távoli metasztatizis jelenléte (51). Nőknél a tüdőmetasztatizisok volumenduplikációs ideje hosszabb (48).

Állatkísérletekben a human melanoma növekedése lassúbb nőstény egerekben, mint hímeken (14), SCID egereken a májmetasztatizisok kialakulása volt gyakoribb hímeken (32). A felsorolt megfigyelések alapján felmerült a melanoma androgéndependenciája (49).

A melanoma kórlefolrásának eltérő alakulásában a hormonális tényezők szerepét kézenfekvő feltételezni. A melanoma ösztrogénreceptor kimutatása (16) nagy elvárásokkal övezett vizsgálatokat indított, azonban a receptor kimutathatóságán alapuló terápiás manipulációk nem hozták az emlőtumoroknál megfigyelt hatást.

Egyes utóvizsgálatok szerint az ösztrogén kötőhelye egy tirozinázszerű fehérje lehet (41). Mindez azt a nézetet erősíti, hogy a melanoma hormonális, nevezetesen a szexszteroidok által történő befolyásolása nem a klasszikus hormonreceptor útján érvényesül. A vizsgálatok elvezettek egy második ösztrogénkötőhely kimutatásához a melanomasejteken és szöveteken. Jelenleg az ösztrogénreceptor β áll a figyelem középpontjában, mely a transzkripció szintjén hat a proliferációra és az invázióra (33).

A számos kérdőjel ellenére a szexhormonok direkt, vagy indirekt szerepe melanoma kórlefolrásában nyilvánvaló. A hatás módjának pontosítása az esetleges terápiás beavatkozás lehetősége miatt nagy horderejű.

Terhesség és melanoma

Klinikai megfigyelések és a közlemények alapján a melanoma terhes nőknél viszonylag ritka, annak ellenére, hogy a daganat előfordulása főként a fogamzóképes korú nőket érinti. Ezen epidemiológiai adat arra utal, hogy a terhesség alatt kialakuló hormonális milieu nem fokozza a melanoma rizikóját.

Ugyanakkor erősen él a klinikai gyakorlatban az a vélekedés, hogy a terhesség rontja a kórlefolrást, ezért melanoma esetén ma is általános a terhességmegszakítás indikálása. A terhességet a melanoma indukciójában és a prognózis kedvezőtlen befolyásolásában felelősnek láttató közlemények azonban egyedi esetismertetések, kontrollálatlan értékelések voltak. Az első meghatározó tanulmányban Pack és munkatársai 1000 melanomás beteget áttekintve 10 terhes nőt találtak, akik fele 3 éven belül meghalt (47).

A kérdéssel foglalkozó többi munkára is jellemző volt, hogy az értékelés nem homogenizált csoportban történt, nem történt összehasonlítás olyan kontroll, nem terhes csoporttal, ahol a legfontosabb prognosztikus paraméterek, a stádium, tumorvastagság, lokalizáció azonos lett volna. Amennyiben kizárólag a primer melanoma kialakulását követő túlélést értékelték a megfelelő korcsoportban, a melanoma vastagságának figyelembevételével, nem bizonyult a terhes nők túlélése rosszabbnak a kontrollcsoportnál (38). A melanoma vastagsága határozta meg a kórlefolrást, nem a fennálló terhesség.

Kimutatható ugyanakkor, hogy az állapotosokon észlelt melanoma vastagabb, mint hasonló korú nőknél diagnosztizált melanoma (57). A jelenség biológiai magyarázata spekuláción nyugszik; feltételezik a cirkuláló növekedési faktorok szerepét, valamint a graviditásra jellemző immuntoleranciát, melyek elősegítik a már meglévő daganat proliferációját.

A terhes nőknél viszonylag ritkán előforduló melanoma nem szolgáltat elég tapasztalatot a megfelelő terápiás lépések kialakítására. Talán ez az oka, hogy a legtöbb tankönyv, módszertani levél megkerüli a kérdést, mely nemcsak orvosszakmai, de etikai szempontból is nehéz, az anyai kezelésén kívül a magzat életkilátásait is figyelembe kell venni.

Az irodalom áttekintése alapján alacsony rizikójú melanoma esetén a szokásos sebészi eltávolítás választandó lokális anesztézia mellett. A terhesség megszakítását nem támasztja alá adat. Adjuváns interferon alkalmazásáról is kevés az adat, de kapcsolódó kongenitális rendellenességet nem írtak le (37).

Sokkal nehezebb a döntéshozás magas rizikójú, előrehaladott melanoma esetén. A terhesség alatt kialakult metasztázis jelentősen rontja a túlélés esélyeit. Nincs feldolgozás arról, hogy a mesterséges terhességmegszakítás önmagában, mint műtéti beavatkozás és hormonális manőver miként befolyásolja az anyai tumor viselkedését. Ugyanakkor az indokolt kezelés, pl. kemoterápia veszélyezteti a foetus épségét. A második, harmadik trimeszterben adott dacarbazinnal kapcsolatosan vannak szórványos megfigyelések, melyek nem igazolták a magzat károsodását (21, 26).

A probléma etikai oldala sem kevésbé súlyos, az anya rövid életkilátása a gyermek pszichoszociális esélyeit rontja. Az orvosi döntés a család bevonásával kell, hogy megszülessen, ahol anyai és magzati életkilátásokat kell mérlegelni. A transzplacentáris tumorterjedés lehetőségével is kell számolni metasztatikus melanomában szenvedő anya esetén. Amennyiben a placentában kimutatható az áttét, az újszülött esélye metasztázis kialakulásra 25% (4).

Fogamzásgátlás, hormonpótlás

A fentiekben vázolt kétségek, ellentmondások a melanoma hormonális dependenciájával kapcsolatosan kiterjednek a hormonális fogamzásgátlás és posztklímateriális hormonpótlás területére is. Vitatott kérdés, vajon az exogén szexhormonok fokozzák-e a melanoma rizikóját, illetve rontják-e prognózisát.

Két korai közlemény kimutatott kapcsolatot az orális fogamzásgátlás tartama és a melanoma rizikója között (7, 23). Negatív információként gyorsan elterjedt a szakmai közvéleményben és a melanomával szemben megmutatkozó félelem miatt általánossá vált, hogy a betegeket eltiltották a kontraceptívumoktól. Megjegyzendő, hogy az idézett tanulmányokban nem sikerült statisztikai szignifikanciát igazolni, valamint az orális fogamzásgátló hatását nem lehetett függetleníteni a fokozott napfényexpozíciótól, mely a vizsgált csoportra ugyancsak jellemző volt.

A későbbi vizsgálatok nem erősítették meg sem a fogamzásgátló-szedés hatását a melanoma rizikójára (45), sem a negatív befolyást az alkalmazó betegek megfigyelt túlélésére. Egy érdekes megfigyelés szerint a melanoma keletkezését megelőzően hormonális fogamzásgátlásban részesülő nők melanomája szignifikánsan vékonyabbnak bizonyult, mint a hormont nem szedő kontroll csoportban (34).

Az orális fogamzásgátlás szerepét a melanoma kialakulásában Gefeller és munkatársai (18) nemrégiben kiértékeltek, áttekintve 1977 és 1996 közötti idevonatkozó publikációk 3796 esetét, 9442 kontrollal való összehasonlításban. Kimutat-

ták, hogy nincs semmiféle összefüggés a hormonális fogamzásgátlás és a primer kután melanoma keletkezése között.

Sajnos arra vonatkozóan, hogy a melanomás betegeknel a recidívára, a tünetmentes idő hosszára, avagy a túlélésre milyen hatással van a hormonális fogamzásgátlás, nincs a fentebb említetthez hasonló, egyértelmű konzekvenciával járó tanulmány. Mindazonáltal nincs olyan megfigyelés vagy érv, mely egyértelműen kontraindikálná melanomás nőknek az orális fogamzásgátlást.

Még kevésbé tanulmányozott a posztklímateriális hormonpótlás szerepe a melanoma relációjában. Ugyanakkor az igény egyre sürgetőbben megfogalmazódik.

Tumorbiológiai ismeretekre épülő új kezelési stratégiák melanomában

A hagyományos, komplex, tumorpusztító mechanizmusok (kemoterápia, sugárterápia) korlátozott eredményessége vezetett az adjuváns citokinterápia széleskörű alkalmazásához.

Az interferon-alfa és interleukin-2 metasztatikus melanomában önmagában is tumorregressziót eredményezett. A hatás a kemoterápiával való kombinációval fokozható és jelenleg a legeredményesebb válasz az ún. biokemoterápia alkalmazásával érhető el metasztatikus melanomában (35). A jövőbeli kezelési stratégiák tumorbiológiai megközelítésre épülnek.

Vakcináció

A melanománál megfigyelt spontán regresszió jelensége alapján a melanomát immunogén daganatnak tartva, az elsők közé tartozott, ahol siker koronázta a molekuláris biológiai erőfeszítéseket és azonosítottak számos tumorantigént. A vakcináció létjogosultságát a melanoma kezelésében több adat is alátámasztja. A melanomasejtek antigenitása markánsan különbözik a normális melanocytától, s az eltérés felismerése immunválaszt indukál. Az immunválasz során a melanomasejtek pusztulása következik be in vitro és in vivo megfigyelések szerint. Az utóbbira a melanoma spontán regressziója modellként szolgál, bár néha a sejtek pusztulása nem szelektív és a melanocyta-destrukciót leukoderma jelzi. A klinikailag megfigyelt spontán regresszió mellett kialakult proliferatív daganat vagy áttét ugyanakkor az immunválasz elégtelenségére utal.

Az eddig lezárult klinikai vizsgálatok szerint az eredmények, bár biztatóak, de nem egyértelműen javítják a melanoma kórlefolyását. A kezelések újabb oldalról világították meg a melanoma viselkedését befolyásoló tényezőket, azon mechanizmusokat, melyeket a daganat kialakít az immunreakció kivédésére.

Számos, T-sejtek által felismert melanoma-antigént sikerült azonosítani az utóbbi évtizedben, azonban nem tisztázott, hogy közülük melyik indukál hathatós, a daganat rejekciójához vezető immunválaszt. Az antigének egy része általános tumorspecifikus, mások differenciálódási

antigének és vannak speciálisan az individuális melanomára jellemzőek. Ez utóbbiakkal váltható ki a leghatásosabb válasz, alkalmazásukat ugyanakkor az a praktikus tény korlátozza, hogy nehéz az előállításuk, hisz a beteg saját tumora a forrás.

A vakcináció alkalmazása megmutatta az alkalmazás korlátait. A probléma alapvetően két jelenségből adódhat. Vagy az immunrendszer nem ismeri fel a tumorantigéneket, vagy az adott válasz nem eredményez tumorlízist. Maguk a tumorsejtek, illetve az infiltráló fehérvérsejtek és makrofágok olyan faktorokat termelnek, melyek gátolják a hatásos immunválaszt. Egyre több ilyen tényezőt sikerült azonosítani és némelyik ellen már ki is alakították a hatásos védekezést. Pl. a VEGF (vascular endothelial growth factor) gátolja az antigénprezentációt, valamint az adhézis molekulákon (VCAM-1, ICAM-1) keresztül akadályozza a lymphocyták migrációját a tumor köré.

A makrofágok által felszabadított hidrogén-peroxid a T-sejtek anergiáját, toleranciáját eredményezi. Hisztamin, valamint IL-2 együttes alkalmazásával próbálják ellensúlyozni a nem kívánt anergiát.

Újabban nagy figyelmet szentelnek egy nem teljesen tisztázott mechanizmusnak, mely a melanomasejtek immunterápiás rezisztenciáját eredményezheti. A TNF-hez (tumornekrózis faktor) kötött apoptózis-indukciónak egyes melanomasejtek ellenállnak. A rezisztencia összefüggést mutat a CD4⁺ T-sejtekkel, sőt egyes kemoterápiás ágensekkel szembeni ellenállással. A TNF család fontos mediátornak tűnik a melanoma regressziójában, tehát a mechanizmus megismerése sürgető.

Antiangiogenetikus terápia

Sem a primer, sem a metasztatikus daganat nincs ráutalva a környezet vérellátására, mert képes új erek, neovasculatura kialakítására. Az angiogenezisként ismert folyamat alapvető feltétel a daganat élet- és metasztatizáló képességének kialakításában. Az angiogenesis többlépcsős, a daganat által termelt faktorok levezényelte folyamat; lépései az endothelsejtek proliferációja, a tumorba történő migrációja, valamint az új érhalózat kialakulása.

Az angiogenetikus faktorok közül a VEGF és bFGF (basic fibroblast growth factor) tűnik a legfontosabbnak a kapilláris endothel proliferációjában és ezáltal a daganat növekedésének fenntartásában. Mindkettőt számos daganat képes termelni. A VEGF az angiogenezist a tirozinkináz-receptoron keresztül érvényesíti. Két természetes angiogenesis-gátló tényező ismert, az angiostatin és az endostatin, melyek nagyobb molekuláknak, mint a plazminogénnek és a kollagénnak a fragmentumai. Ezek a fehérjék képesek blokkolni az angiogenezist, gátolni a tumornövekedést és az áttétképzést, legalábbis állatokban.

Az angiogenesis aktiválása azt jelenti, hogy a tumorsejtek kezdik termelni a VEGF-t és hasonló molekulákat, melynek hatására elindul az új érképzés (31, 58).

Az új kezelési stratégia célpontját kézenfekvően az angiogén faktorok, illetve receptoraik jelentik. Az interferon-alfa maga is gátolja az angiogén faktorok termelődését. Az extracelluláris matrix állapota is fontos az érképződés szempontjából. Degradációja megkönnyíti az ereknek a tumor belsejébe történő növekedését. A degradációért felelős enzim a matrix metalloproteáz, melyet mind a tumor, mind a stroma sejtei, a makrofágok is termelnek. Az újonnan szintetizált enzimgátlók az angiogenesis gátlásán keresztül a tumornövekedést és metasztázist is blokkolják (43). Az angiogenesis gátlása viszonylag kevés mellékhatást eredményez, mert fiziológiás viszonyok között normális szövetekben minimális az érképzés, kivéve terhesség és a menstruáció alatt.

Jelenleg az angiogenesis-inhibitoroknak 5 csoportja használatos klinikai kipróbálásokban.

- VEGF-gátlók
- metalloproteáz-inhibitorok
- antivaszkuláris szerek
- endogén angiogenesis-gátlók (angiostatin, endostatin)
- ismeretlen mechanizmus: thalidomide

Génterápiás lehetőségek a melanoma kezelésében

Daganatkezelésben a klasszikus értelemben vett génterápia – a hiányzó vagy hibás gének helyettesítése – nem alkalmazható, a daganatokra jellemző sokszoros génkárosodások miatt. A jelenlegi megközelítések ezért arra irányulnak, hogy a géntechnikai módszereket igénybevéve, valamennyi daganatos sejtet elérve okozzanak szelektív sejtpusztulást. A génmanipulációt igénybe vevő módszerek az alábbiakban felsorolt célkitűzésekkel avatkoznak a daganat és a gazdaszervezet közötti egyensúlyzavarba.

- Az antitumorális immunitás fokozása: a beavatkozás a tumorantigenitás fokozását és/vagy a gazdaszervezeti reakció befolyásolását célozza. Emberi tumorsejtvonalakba sikeresen bejuttatott citokin gének alapján klinikai vizsgálatok indultak, melynek során pl. IL-2 gén transzdukcióját követően autológ tumorsejtvakcinát juttatnak a metasztázisba, intralézionálisan (17).
- Az onkogének inaktiválása, illetve a funkcióvesztett szuppresszor gének helyettesítése: a p53 szuppresszor gén mutációja, inaktivációja a leggyakoribb genetikai defektus az emberi daganatokban. A p53 helyettesítése tehát racionális célja a génpótló kezelési stratégiának. Egyenlőre kissejtes tüdő-, valamint fej-nyaki daganatokban próbálták alkalmazni (39).
- Inaktív, szelektíven aktiváló citotoxikus szerek bejuttatása a daganatos sejtbe: az inaktív termék a szelektíven, virális vektorral bejuttatott gén produktuma, egy enzim segítségével alakul citotoxikus hatású anyaggá a megcélzott sejtben, ezáltal a környező sejtek viszonylagos védelmét biztosítva.
- Antisense oligonucleotidok alkalmazása: a tumorsejtek életképességnek fenntartásában kulcsszerepet játszó fehérjék, enzimek gátlá-

sát megcélzó terápia. A messenger RNS molekula transzlációját gátolva akadályozza meg a kiválasztott fehérje képződését. Pl. az antiapoptotikus bcl-2 protein gátlása csökkenti a kemoterápiás és sugárterápiás rezisztenciát. DTIC-vel kombinálva klinikai vizsgálat indult, annak reményében, hogy a bcl-2 expressziójának csökkentésével növelni lehet a szer hatékonyságát metasztatikus melanomában (25).

A fentiekben felsorolt, az elmúlt évtized rohamos molekuláris biológiai fejlődéséből kiágazó terápiás próbálkozásoktól ugyanakkor nem lehet elvárni, hogy a kialakult tumor teljes visszafejlődését okozzák. Az ismert citotoxikus ágensek melletti alkalmazásukkal azok tumorellenes hatása fokozható, fékezhető a daganat növekedése, metasztázisképzése.

Egyelőre illúzió és önbecsapás lenne az előrehaladott melanoma gyógyítását remélni az új stratégiáktól, ezért továbbra is elsőrendű feladat a rizikófaktorok minimalizálása felvilágosítással, a melanoma szempontjából veszélyeztetett népesség szűrése, és a korai diagnózis elősegítése megfelelő szakképzéssel.

Irodalom

- Ackermann AB, Scheiner A. How wide and deep is wide and deep enough? *Hum Pathol* 14:743-745, 1983
- Aitken DR, Clausen K, Klein JP, et al. The extent of primary melanoma excision. A re-evaluation - how wide is wide? *Ann Surg* 918:634-641, 1983
- Allen AC, Spitz S. Malignant melanoma: A clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer* 6:1-5, 1953
- Anderson JF, Kent S, Machin GA. Maternal malignant melanoma with placental metastasis: a case report with literature review. *Pediatr Pathol* 9:35-42, 1989
- Balch CM, Soong S, Bartolucci AA, et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age or younger. *Ann Surg* 224:255-263, 1996
- Balch CM, Soong S, Bartolucci AA, et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age or younger. *Ann Surg* 224:255-263, 1996
- Beral V, Ramcharan S, Faris R. Malignant melanoma and oral contraceptive use among women in California. *Br J Cancer* 36:804-809, 1977
- Breslow A, Macht SD. Optimal size of resection margin for thin cutaneous melanoma. *Surg Gynecol Obstet* 145: 691-692, 1977
- Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, et al. Immediate or delayed dissection of regional lymph nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. *Lancet* 351:793-796, 1998
- Cascinelli N, van der Esch EP, Breslow A, et al. Stage I melanoma of the skin: The problem of resection margin. *Eur J Cancer* 16:1079-1085, 1980
- Clark WH, From L, Bernadino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 29:705-727, 1969
- Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J R Statistical Society B34*:187, 1972
- Elder DE, Guerry D, Heiberger RM, et al. Optimal resection margins for cutaneous malignant melanoma. *Plastic Reconstruct Surg* 71:66-72, 1983
- Feucht KA, Walker MJ, das Gupta TK, et al. Effect of 17 β oestradiol on the growth of oestrogen receptor positive human melanoma in vitro and in athymic mice. *Cancer Res* 48:7093-7101, 1988
- Fidler IJ, Balch CM. The biology of cancer metastasis and implication for therapy. *Curr Probl Surg* 24:137-144, 1987
- Fisher RI, Neifeld JP, Lippman ME. Estrogen receptors in human malignant melanoma. *Lancet* 2:337-339, 1976
- Galanis E, Hersh E, Stopeck A, et al. Immunotherapy of advanced malignancy by direct gene transfer of an interleukin-2 DNA/DMRIE/DOPE Lipid complex: phase I/II experience. *J Clin Oncol* 17:3313-3323, 1999
- Gefeller O, Hassan K, Wille L. Cutaneous malignant melanoma in women and the role of oral contraceptives. *Br J Dermatol* 138:122-124, 1998
- Grin CM, Driscoll MS, Grant-Kels JM. Pregnancy and the prognosis of malignant melanoma. *Semin Oncol* 23:734-736, 1996
- Handley WS. The pathology of melanocytic growth in relation to their operative treatment (I) *Lancet* 1:927, 1907
- Harkin KP. Case report: dacarbazine for metastatic melanoma during pregnancy. *Ir Med J* 83:116-117, 1990
- Herlyn M, Clark WH, Rodeck U, et al. Biology of disease: Biology of tumor progression in human melanocytes. *Lab Invest* 56:461-473, 1987
- Holly EA, Weiss NS, Liff JM. Cutaneous melanoma in relation to exogenous hormones and reproductive factors. *J Natl Cancer Inst* 70:827-831, 1983
- Houghton AN, Eisinger M, Albino AP, et al. Surface antigens of melanocytes and melanomas: Markers of melanocyte differentiation and melanoma subsets. *J Exp Med* 156:1755-1766, 1982
- Jansen B, Wachek V, Heere-Ress E, et al. A phase I-II study with dacarbazine and BCL-2 antisense oligonucleotide G 3139 (Genta) as a chemosensitizer in patients with advanced malignant melanoma. (Abstract 2049) *Proc Am Soc Clin Oncol* 18:531, 1999
- Johnston SRD, Broadley K, Henson G, et al. A difficult case: management of metastatic melanoma during pregnancy. *Br Med J* 316:848-851, 1998
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:457, 1953
- Kelly JW, Sagebiel RW, Blois MS. Regression in malignant melanoma. A histologic feature without independent prognostic significance. *Cancer* 56:2287-2291, 1985
- Kelly JW, Sagebiel RW, Calderon W, et al. The frequency of local recurrence and microsatellites as a guide to reexcision margins for cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg* 200:759-763, 1984
- Kemeny MM, Busch E, Stewart AK, et al. Superior survival of young women with malignant melanoma. *Am J Surg* 175:437-445, 1998
- Klagsbrun M. Angiogenesis and cancer: AACR special conference in cancer research. *Cancer Res* 59:487-490, 1999
- Ladányi A, Timár J, Bocsi J, et al. Sex-dependent liver metastasis of human melanoma lines in SCID mice. *Melanoma Res* 5:83-86, 1995
- Lama G, Angelucci C, Bruzzese N, et al. Sensitivity of human melanoma cells to oestrogens, tamoxifen and quercetin: is there any relationship with type I and II oestrogen binding site expression? *Melanoma Res* 8:313-322, 1998
- Lederman JS, Lew RA, Koh HK, et al. Influence of oestrogen administration on tumor characteristics and survival in women with cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst* 74:981-985, 1985
- Legha S, Ring S, Eton O, et al. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastin, dacarbazine, interferon- α and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 16: 1752-1759, 1998
- Liotta LA, Mandler R, Murano G. Tumor cell autocrine motility factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 83:3302-3308, 1986
- MacKie RM. Pregnancy and exogenous hormones in patients with cutaneous malignant melanoma. *Curr Opin Oncol* 11:129-131, 1999
- MacKie RM, Bufalino R, Morabito A, et al. Lack of effect of pregnancy on outcome of melanoma. *Lancet* 337:653-655, 1991

39. McCormick F. Cancer therapy based on p53. *Cancer J Sci Am* 5:139-143, 1999
40. McGovern VJ. Spontaneous regression in melanoma. *Pathology*, 7:91-99, 1975
41. Miller JG, MacNeil S. Gender and cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 136:657-665, 1997
42. Neifeld JP. Endocrinology of melanoma. *Semin Surg Oncol* 12:402-406, 1996
43. Nelson A, Fingleton B, Rothenberg M, et al. Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications. *J Clin Oncol* 18:1135-1149, 2000
44. Norris W. Eight cases of melanosis with pathological and therapeutical remarks on that disease. In: Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Sober AJ. Soog SJ (eds) *Cutaneous melanoma* 2nd. Lippincott Co. Philadelphia, 1992
45. Osterlind A, Tucker MA, Stone BJ, et al. The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. III. Hormonal and reproductive factors in women. *Int J Cancer* 42:821-824, 1988
46. Pack GT, Scharnagel SM, Morfit M. The principle of excision and dissection in continuity for primary and metastatic melanoma of the skin. *Surgery* 17:849-866, 1945
47. Pack GT, Scharnagel IM. The prognosis for malignant melanoma in the pregnant woman. *Cancer* 4:324-334, 1951
48. Rampen F. Malignant melanoma: Sex differences in survival after evidence of distant metastasis. *Br J Cancer* 42:52-57, 1980
49. Rampen FHJ, Mulder JH. Malignant melanoma: an androgen dependent tumor? *Lancet* 1:562-564, 1980
50. Ronan SG, Eng AM, Briele HA. Thin malignant melanomas with regression and metastasis. *Arch Dermatol* 123:1326-1330, 1987
51. Shaw HM, Milton GW, Farago G, et al. Endocrine influences on survival from malignant melanoma. *Cancer* 42:669-677, 1978
52. Sim FH, Taylor WF, Pritchard DJ, et al. Lymphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma: a randomized prospectiv study. *Mayo Clin Proc* 61:697-705, 1986
53. Slingluff CL, Vollmer RI, Reintgen DS, Seigler HF. Lethal thin malignant melanoma. Identifying patients at risk. *Ann Surg* 208:150-161, 1988
54. Smith JL, Stehlin JS. Spontaneous regression of primary malignant melanoma with regional metastases. *Cancer* 18:1399-1415, 1965
55. Stidham KR, Jeffrey LJ, Hilliard FS. Survival superiority of females with melanoma. A multivariate analysis of 6383 patients exploring the significance of gender in prognostic outcome. *Arch Surg* 129:316-324, 1994
56. Trau H, Kopf AW, Rigel DS, et al. Regression in malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 8:363-368, 1983
57. Travers RL, Sober AJ, Berwik M, et al. Increased thickness of pregnancy associated melanoma. *Br J Dermatol* 132:876-883, 1995
58. Veikkola T, Karkkainen M, Claesson-Welsh L, et al. Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors. *Cancer Res* 60:203-212, 2000
59. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the lower extremities. *Cancer* 49:2420-2430, 1982

HIRDET M É N Y

A MAGYAR PATHOLOGUSOK TÁRSASÁGA
ÉS A MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA
által 2002-es évre meghirdetett

„A benignus és malignus mediastinalis folyamatok klinikopathológiája”

címmel

KROMPECHER ÖDÖN
pályázat nyertesei:

I. díj:

„Thymocyta” jeligével: Lazáry Áron, ÁOK VI. évf. hallgató

II. díj:

„Thymus” jeligével: Szász Attila Marcell, ÁOK IV. évf. hallgató

III. díj:

„Ergó” jeligével: Egresits József János, ÁOK V. évf. hallgató

Külön dicséret:

„Emu” jeligével: Strausz Tamás, ÁOK V. évf. hallgató

Budapest, 2003. március

MAGYAR PATHOLOGUSOK TÁRSASÁGA
és
MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA
VEZETŐSÉGE