

A melanóma diagnosztikájának fejlődése

Liskay Gabriella

Országos Onkológiai Intézet, Onkodermatológiai Osztály, Budapest

A melanóma folyamatosan növekvő incidenciája és a disszeminált melanóma bővülő terápiás lehetőségei szükségessé teszik a magas szintű diagnosztikát a betegség minden stádiumában. A közlemény az utóbbi évek/évtizedek diagnosztikus eszköztárának a fejlődését ismerteti a gyakorlat szempontjából: a primer tumor optikai készülékek segítségével történő diagnózist, az őrszemnyirokcsomó-biopsziát, a molekuláris diagnosztika eredményeit, valamint a PET/CT szerepét a betegség képalkotó vizsgálati módszerei között. Magyar Onkológia 59:68–72, 2015

Kulcsszavak: melanóma, dermatoszkópia, őrszemnyirokcsomó-biopszia, molekuláris diagnózis, PET/CT

The continuously increasing incidence of melanoma and new developments in the therapy of metastatic disease require accurate diagnosis in all stages of melanoma. This study overviews the development of diagnostics tools in recent years/decades that are used in everyday medical practice such as optical diagnostic tools utilized for diagnosing primary tumors, sentinel lymph node biopsy, developments in molecular diagnostics, as well as the role of PET/CT in imaging techniques.

Liskay G. The developments in melanoma diagnostics. Hungarian Oncology 59:68–72, 2015

Keywords: melanoma, diagnosis, dermoscopy, sentinel lymph node biopsy, molecular diagnostics, PET/CT

Levelezési cím: Prof. Dr. Liskay Gabriella, Országos Onkológiai Intézet, Onkodermatológiai Osztály,
1122 Budapest, Ráth György utca 7–9., tel.: +36-1-224-8600/1459, e-mail: liskay@oncol.hu

Közlésre érkezett: 2015. január 27. • Elfogadva: 2015. február 17.

BEVEZETÉS

A melanóma malignum incidenciája évente 3–8%-kal emelkedik a fehér bőrű populációkban, s ugyan a halálozás növekedése ezzel nem párhuzamos, a betegség és az ebből adódó disszemináció jelentősége egyre fontosabbá válik (1).

A primer melanóma időben felfedezve megfelelő sebészti ellátással gyógyítható. A pontos, mielőbb felállított diagnózis még napjainkban is a legfontosabb és legeredményesebb eszköz a betegség prognózisának javítására, mortalitásának csökkentésére. A szabad szemmel való megtekintés mellett a dermatoszkópia elengedhetlenné vált a diagnózis felállításához, de a technikai eszköztár újabban egyéb, szinte a szövettani diagnózissal azonos értékű eredményt nyújtó módszerekkel is bővült.

Hosszú ideig vitatott volt a nyirokrégió ellátásának módja is melanómában, a „wait and see” kontra elektív nyirokcsomó-blokkdisszekció vitáját az őrszemnyirokcsomó-technika kidolgozása és a klinikai gyakorlatba való bevezetése – jelenleg már elmondhatjuk – zárta le.

A disszeminált melanóma terápiáját évtizedekig „álló-víz” jellemezte, az utóbbi években azonban az immunológia és a molekuláris patológia olyan mérvű fejlődésnek indult melanómában is, hogy megfelelő molekuláris patológiai diagnózist követően a régóta várt személyre szabott terápia a melanóma kezelését is forradalmasította.

Egyre nagyobb jelentősége van a disszemináció mielőbbi észlelésének, illetve a terápiás hatás felmérésének képalkotó diagnosztikai módszerekkel, melyek között melanómában kiemelt fontosságú a PET/CT.

A közlemény a teljesség igénye nélkül a legfontosabb előrelépésekkel foglalkozik a melanóma mindennapi gyakorlatot érintő diagnosztikájában.

A PRIMER TUMOR DIAGNOSZTIKÁJA

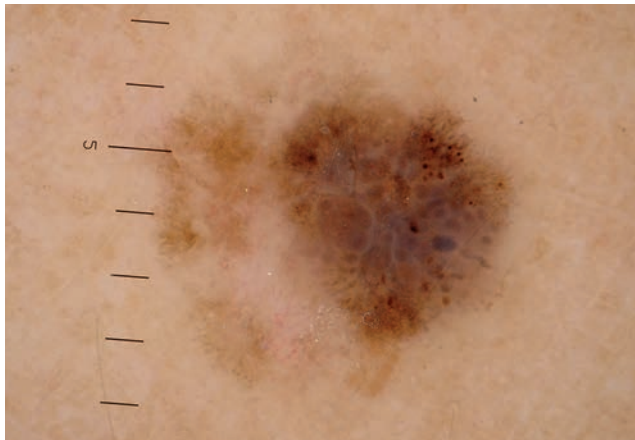
A primer melanóma klinikai diagnózisát segíti a mintegy 30 éve kidolgozott ABCD szabály, ami mind a populáció, mind az orvosok számára fogódzót nyújt:

- A) (Asymmetry): aszimmetria
- B) (Border): szabálytalan szél
- C) (Color): többféle színárnyalat
- D) (Diameter): 6 mm-nél nagyobb átmérő

Ezek az egyszerű paraméterek nagy vonalakban felhívják a figyelmet pigmentált elváltozások esetén melanóma gyanújára, a bőrgyógyász szakorvosi vizsgálat szükségességére.

A szakorvosi vizsgálat elengedhetetlen eszköze a dermatoszkóp. A dermatoszkópos analízis módszere már csaknem száz évvel ezelőtt leírásra került (2–5), de a bőrgyógyászati gyakorlatban csak a '70-es, '80-as években jelent meg (6).

1. ábra. 5 mm átmérőjű, homogén területeket tartalmazó, egyenetlenül pigmentált, Clark III, Breslow 0,85 mm, szuperficiálisan terjedő melanóma, pontokkal és elágazódó csíkokkal. Dermatoszkópos kép



Napjainkra nélkülözhetlenné vált a benignus/malignus bőrtumorerkülönítésében (1. ábra). A dermatoszkópos analízisre számos módszert kidolgoztak. Magyarországon leggyakrabban a Stolz szerinti dermatoszkópos ABCD szabályt alkalmazzuk, ahol a „D” különbözően a klinikai ABCD szabálytól jellegzetes elkülönítő struktúrákra (differential structures) utal (7).

Bár dermatoszkópos vizsgálattal a melanóma diagnózisának szenzitivitása akár 90%-ot, specificitása pedig 95%-ot is elérhet (8), elsősorban incipiens lézióknál előfordulhat, hogy sem klinikailag, sem dermatoszkópos képük alapján nem lehet elkülöníteni a benignus tumort a malignustól.

Digitális rögzítéssel és követéssel a tárolt képek rendszeres követés során összehasonlíthatók, illetve már apró változások is – szimmetrikus növekedés, fokális változás a szerkezetben, regresszió, színváltozás, új lézió – felismerhetők, amelyek malignitás kialakulása mellett szólhatnak (9).

Az utóbbi években számos non-invazív technikai megoldás született, amelyek tovább növelhetik az *in vivo* diagnosztikus pontosságot. A reflektáló konfokális mikroszkópia (10) segítségével a szövettani diagnózissal egyenértékű információt kaphatunk, a legújabb eszköz, a nagy érzékenyséű optikai koherencia tomográfia pedig 3 mm-es felbontóképességgel a sejtek szintjén teszi lehetővé a vizualizációt, nagyobb mélységben, mint a konfokális mikroszkóp.

Mindazonáltal a diagnózis felállításának a beteg összes adatának elemzésén kell nyugodnia, figyelembe kell venni a beteg korát, a tumor megjelenésének idejét, a növekedés mértékét és a tapintási leletet is, egyéb anamnesztikus és diagnosztikus információk mellett.

ŐRSZEMNYIROKCSOMÓ-BIOPSZIA, A NYIROKRÉGIÓ KORAI MINIMÁLISAN INVAZÍV DIAGNOSZTIKÁJA

A primer tumor felfedezésének idején a regionális nyirokcsomók mind klinikai, mind képalkotó diagnosztikus vizsgálattal – beleértve a PET/CT-t is (11) – az esetek túlnyomó többségében daganatmentesek.

A klinikailag negatív nyirokrégió ellátása több évtizeden keresztül vitatott kérdés volt. Az elektív regionális blokkdisszekció ellen az szól, hogy az esetek 80%-ában az eltávolított nyirokcsomók daganatmentesek, így a betegeket főlegesen teszik ki a beavatkozás szövödményeinek, posztoperatív sebfertőzéseknek, seroma képződésének, illetve krónikus nyirokódémának.

A „wait and watch” szemlélet ellenzői retrospektív tanulmányokra hivatkozva azon a véleményen voltak, hogy a manifest nyirokcsomók műtétje során rosszabb a túlélés.

Négy prospektív randomizált tanulmányból kettőben (WHO Melanoma Group, Mayo Klinika) nem találtak különbséget a kétféle megoldás túlélési eredményei közt, viszont a WHO Melanoma Program 1982 és 1989 közötti tanulmánya (12) szerint a klinikailag okkult metasztázis miatt műtetre került betegek túlélése szignifikánsan jobb volt, mint a manifest nyirokcsomó miatt blokkdisszekcióra kerülteké. Az Intergroup Melanoma Surgical Trial alcsoportanalízise 60 év alatt, 1–2 mm vastag primer tumor esetében az elektív nyirokcsomó-blokkdisszekció túlélési előnyét bizonyította (13).

Az 1990-es évek elején Morton által leírt őrszem (sentinel) nyirokcsomó technika lehetővé teszi a nyirokrégió szelektív ellátását a primer tumor opusával egyidejűen vagy közel utána. A sentinel nyirokcsomó elmélet alapján minden régióhoz tartozik egy ún. őrszem nyirokcsomó, amely elsődlegesen felveszi a daganatsejteket. Ha ez tumormentes, akkor nagy valószínűséggel a régió többi nyirokcsomója is az. Morton tanulmánya (14) alapvetően megváltoztatta a melanóma, majd később az emlő- és egyéb tumorok sebészetét is. Az eredetileg patentkék festék segítségével fellelt sentinel nyirokcsomók detektálásának 82%-os sikerességi rátáját 1993-ban Alex (15), majd 1995-ben Krag technécium izotóppal jelzett koloid alkalmazásával 95–99%-ra növelte.

Az őrszemnyirokcsomó-technika minimálisan invazív módszer, aminek segítségével nemcsak a nyirokrégió kontrollja biztosítható, hanem a sentinel nyirokcsomók állapota az egyik legfontosabb prognosztikai tényező is. Jelenleg már a sentinel nyirokcsomó státusz mind a 2002-es, mind a 2009-es AJCC staging (16) része, bekerült a melanóma sebészi ellátásának protokolljába.

Hosszú ideig vitatott volt, hogy a regionális terápián kívül a nyirokcsomó-blokkdisszekció a túlélést is meghos-

szabbítja-e pozitív őrszem nyirokcsomó esetében. Morton 2014 februárjában megjelent közleményében ezt a vitát is lezárta az MSLT II (Melanoma Sentinel Lymph Node Trial) eredményeivel (17). 2001 beteg adatainak elemzésével, 10 év követés után intermedier és vastag tumor miatt beválasztott betegeknél bizonyítottan megnövekedett a betegségmentes túlélés, intermedier primertumor-vastagságnál pedig mind a betegségmentes, mind a melanómaspecifikus túlélés megnövekedett a nyirokrégió azonnali szelektív sebészi ellátásának köszönhetően.

MOLEKULÁRIS DIAGNOSZTIKAI ELTÉRÉSEK

A molekuláris patológia, a genetika fejlődése azt eredményezte, hogy számos tumorfeleségben egyre növekvő számban kerülnek felismerésre azok a mutációk, amelyek alapján célzott terápiától eredmény várható a betegség gyógyításában.

A melanóma klinikopatológiai klasszifikációja négy altípust különböztet meg, a felszínesen terjedő, a noduláris, a lentigo maligna és az akrolentiginózus melanómát. Az elmúlt 10–15 évben a molekuláris diagnosztika melanómában is számos eltérést tárt fel (18), amely eltérések összhangba hozhatók az eddig ismert klinikopatológiai kategóriákkal is. Pl. a krónikus napfény-expozícióval összefüggésbe hozható lentigo maligna melanómában nagyobb gyakorisággal található NRAS- és c-Kit-mutáció, míg az intermittáló napfény-expozíció okozta szuperficialisan terjedő és noduláris melanómában BRAF-mutáció észlelhető az esetek több mint felében.

A mitogénaktivált proteinkináz (MAPK) jelátviteli út kóros aktivációja a jelenlegi legfontosabb eltérés malignus melanómában (19), ezen belül is a legfontosabb terápiás célpont a mintegy 50–60%-ban észlelhető BRAF-, valamint a melanómák 20%-ában előforduló NRAS-mutáció. Fontosnak tartott, elsősorban nyálkahártyai és akrális melanómával összefüggésbe hozható a c-Kit-mutáció, ami 10–20%-ban mutatható ki e szövettani típusoknál (20).

Uveális melanómában 80%-ban a G-proteint kódoló GNAQ gén, valamint a G-protein alfa alegységét kódoló GNA11 gén mutációja mutatható ki.

Melanómában jól ismert a familiáris halmozódás, családi melanómában a CDKN2A és a CDK4 csírasejtes mutációja mutatható ki az esetek 50%-ában.

2011-ig a disszeminált melanóma terápiája szinte semmit nem változott a dakarbazin 1975-ben történt bevezetése óta. 2011-ben FDA-törzskönyvezésre került az első, túlélést meghosszabbító immunterápiás gyógyszer, az ipilimumab (21), majd hamarosan ezután a BRAF-gátló vemurafenibterápia (22). Az ipilimumab-immunterápia hátránya, hogy még nem áll rendelkezésre megfelelő prediktív marker (23). A vemurafenib alkalmazhatóságának diagnosztikus krité-

riuma a BRAF-mutáció jelenléte. A BRAF-mutáció státusza különbözhet a primer tumor és a metasztázis esetében, a diszkordancia 15–40%-os is lehet (24), ezért a primer rezisztencia kiküszöbölésére a metasztázis BRAF-mutációját lenne szükséges megvizsgálni.

Bár a BRAF-gátlókra az esetek túlnyomó többségében terápiás válasz következik be, a medián progressziómentes túlélés mintegy 7 hónap (25). A rezisztencia leküzdését BRAF-gátló és MEK-inhibitor kombináció szolgálja, így a medián progressziómentes túlélés 9,9 hónapra növelhető (26).

A PET/CT SZEREPE MALIGNUS MELANÓMÁBAN

Mivel az utóbbi 3-4 évben a disszeminált melanóma terápiás lehetőségei alapvetően megváltoztak, túlélést meghosszabbító kezelési módok jelentek meg (23, 27), ezért döntő jelentősége van a metasztázisok korai felfedezésének a mielőbbi optimális kezelési mód megválasztása érdekében. Az egész testet vizsgáló funkcionális képalkotó diagnosztikus módszer, a PET/CT nélkülözhetetlen a melanóma korrekt képalkotó diagnosztikájához (28). Célzott kezelésnél igen korán jelezheti a rezisztenciát, ami alapvető fontosságú (29).

Malignus melanómában számos képalkotó eljárás, röntgen, ultrahang, CT, MRI és izotópdiaagnosztika áll rendelkezésünkre metasztázis kizárására (30), ill. minél korábbi felfedezésére. Mindazonáltal egyik sem alkalmas százszázalékos pontossággal a daganatos manifesztáció kimutatására. A mellkasröntgen tüdőáttétek észlelésére rutinszerűen alkalmazott módszer, de mediasztino-hiláris metasztázisok elkülönítésére nem mindig alkalmas. Ultrahangvizsgálattal a nyirokcsomók morfológiailag jól kimutathatók, de sokszor nehézséget jelent a daganatos és a reaktív nyirokcsomók elkülönítése, különösen bizonyos lokalizációkban, leggyakrabban a paraaortikus és a retroperitoneális nyirokcsomók esetében. Tüdőáttétek jelzésére a CT-vizsgálat még igen apró elváltozásokban is igen szenzitív eljárás, de mediasztino-hiláris képleteknél, különösen, ha azok nem haladják meg az 1 centimétert, nehéz a diagnosztikus döntés (31). A hasi CT, ugyanúgy, ugyanúgy, mint az ultrahangvizsgálat, morfológiájuk alapján nehezen tudja elkülöníteni az intraabdominális tumorral érintett nyirokcsomókat a reaktívaktól. Peritoneális szóródás kimutatására a CT nem elég szenzitív, mint ahogy lágyszövetmetasztázisokban is az MR-vizsgálat szenzitivitása a legmagasabb a hagyományos képalkotó módszerek közül. A csontszcintigráfia szenzitív vizsgáló eljárás, viszont nem eléggé specifikus, hiszen degeneratív vagy gyulladásos folyamatok csontáttétet utánozhatnak, illetve a kisebb

méretű oszteolitikus és csontvelői metasztázisok is rejtve maradhatnak. Ezekben a diagnosztikusan nehézségeket okozó esetekben a PET/CT gyakran alapvető fontosságú.

A PET/CT-vizsgálat legfontosabb előnye, hogy az egész testet vizsgálja (32), és a daganatos elváltozások kimutatása azok glükózanyagcseréjén alapszik. Segítségével lehetővé válik a tumor metabolikus aktivitásának kvantitatív analízise, a metabolikus változások korai kimutatása, amelyek megelőzik a morfológiai kép változásait. Igen jól használható az FDG-PET/CT malignus melanómában, hiszen a daganat tumorsejtjei magas FDG-aviditást mutatnak (33).

Bár a PET/CT igen szenzitív és specifikus diagnosztikus módszer melanómában (34), nem tekinthető egyetlen és minden egyéb képalkotó vizsgálati eljárásnál szenzitívebb és specifikusabb metodikának. Cerebrális és hepatikus áttétek kimutatására feltétlenül javasolt a beteg MR-vizsgálata, illetve minden egyéb esetben is a betegség kiterjedtségének megállapításához a beteg valamennyi leletének gondos elemzése szükséges.

Összefoglalva: a melanóma terápiája csak az utóbbi néhány évben bővült, ezt azonban megelőzte a diagnosztikus eszköztár fejlődése, aminek segítségével mind a korrekt staging, mind az időben megkezdett, stádiumnak megfelelő terápia biztosítható, a molekuláris diagnosztika pedig lehetővé teszi a személyre szabott, hatékony terápiát.

IRODALOM

1. Giblin AV, Thomas JM. Incidence, mortality and survival in cutaneous melanoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 60:32–40, 2007
2. Saphier J. Die Dermatoskopie. I. Mitteilung. *Arch Dermatol Syph* 128:1–19, 1920 in *Hautarzt* 41:131–136, 1990
3. Saphier J. Die Dermatoskopie. II. Mitteilung. *Arch Dermatol Syph* 132:69–86, 1921 in *Hautarzt* 41:131–136, 1990
4. Saphier J. Die Dermatoskopie. III. Mitteilung. *Arch Dermatol Syph* 134:314–322, 1921 in *Hautarzt* 41:131–136, 1990
5. Saphier J. Die Dermatoskopie. IV. Mitteilung. *Arch Dermatol Syph* 136:149–158, 1921 in *Hautarzt* 41: 131–36, 1990
6. MacKie RM. An aid to the preoperative assessment of pigmented lesions of the skin. *Br J Dermatol* 85:232–238, 1971
7. Somlai B. Dermatoszkópia. *Eklektikon Kiadó és Nyomdai Szolgáltató Kft.*, 2002
8. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, et al. Dermatoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol* 48:679–693, 2003
9. Salerni G, Terán T, Alonso C, et al. The role of dermoscopy and digital dermoscopy follow-up in the clinical diagnosis of melanoma: clinical and dermoscopic features of 99 consecutive primary melanomas. *Dermatol Pract Concept* 4:39–46, 2014
10. Guitera P, Menzies SW, Longo C, et al. In vivo confocal microscopy for diagnosis of melanoma and basal cell carcinoma using a two-step method: analysis of 710 consecutive clinically equivocal cases. *J Invest Dermatol* 132:2386–2394, 2012
11. Acland KM, Healy C, Calonje E, et al. Comparison of positron emission tomography scanning and sentinel node biopsy in the detection of

- micrometastases of primary cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 9:2674–2678, 2001
12. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, et al. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme. *Lancet* 9105:793–796, 1998
13. Balch CM, Soong S, Ross MI, et al. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm). Intergroup Melanoma Surgical Trial. *Ann Surg Oncol* 7:87–97, 2000
14. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127:392–399, 1992
15. Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, et al. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol* 2:303–308, 1993
16. Plótár V, Liszkay G, Ladányi A, Tóth E. A malignus melanóma új TNM-klassifikációja (AJCC, 2009) és az őrszemnyirokcsomó-biopszia patológiai jelentősége. *Magy Onkol* 57:68–72, 2013
17. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 7:599–609, 2014
18. Tímár J, Hársing J, Somlai B. A malignus melanóma molekuláris klasszifikációja és markerei. *Magy Onkol* 2:73–78, 2013
19. Kopper L, Tímár J. A sejtek működésének szabályozása. In: Molekuláris onkológia. Semmelweis Kiadó, Budapest 2007, pp. 22–23
20. Nikolaou VA, Stratigos AJ, Flaherty KT, et al. Melanoma: new insights and new therapies. *J Invest Dermatol* 132:854–863, 2012
21. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363:711–723, 2010
22. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 364:2507–2516, 2011
23. Ladányi A, Balatoni T. Az immunválasz „akadálymentesítése”: újabb lehetőségek a melanóma immunterápiájában. *Magy Onkol* 57:100–107, 2013
24. Liszkay G, Plótár V, Serester O. BRAF mutáció melanoma malignumban. *Bőrgyógy Venerol Szle* 6:188, 2011
25. da Rocha Dias S, Salmonson T, van Zwieten-Boot B, et al. The European Medicines Agency review of vemurafenib (Zelboraf®) for the treatment of adult patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma: Summary of the scientific assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Eur J Cancer* 49:1654–1661, 2013
26. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 371:1867–1876, 2014
27. Liszkay G. Vemurafenib (Zelboraf) a melanóma terápiájában. *Magy Onkol* 57:110–113, 2013
28. Borbély K. Újdonságok és új lehetőségek a nukleáris medicina képalkotásban. *Magy Onkol* 58:232–238, 2014
29. Lastoria S, Grimaldi AM, Aloj L, et al. An imaging study of vemurafenib in patients with BRAFV600-mutated metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 30(Suppl):abstr e19034, 2012
30. Blessing C, Feine V, Geiger L, et al. Positron emission tomography and ultrasonography: a comparative retrospective study assessing the diagnostic validity in lymph node metastases of malignant melanoma. *Arch Dermatol* 131:1394–1398, 1995
31. Stas M, Stroobants S, Dupont P, et al. 18-FDG PET scan in the staging of recurrent melanoma: additional value and therapeutic impact. *Melanoma Res* 12:479–490, 2002
32. Tyler DS, Onaitis M, Kherani A, et al. Positron emission tomography scanning in malignant melanoma. *Cancer* 89:1019–1025, 2000
33. Macapinlac HA. FDG PET and PET/CT in lymphoma and melanoma. *Cancer J* 10:262–270, 2004
34. Choi EA, Gershenwald JE. Imaging studies in patients with melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 16:403–430, 2007

MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA®

– MOT® –



Kedves Tagtársunk!

Ezúton értesítjük, hogy társaságunknál **a tagdíj összege 2015-ben is változatlan:**

- 40 év alattiaknak (diplomások): 2000 Ft ➤ 40 év feletti diplomásoknak: 5000 Ft
- nyugdíjasoknak, tiszteletbeli tagoknak, Ph.D. hallgatóknak a tagság ingyenes.

A tagdíjfizetés határideje 2015. március 31.

– a később belépők a jelentkezéssel egyidejűleg fizetik be a tagdíjat

A tagdíj befizethető: ➤ banki átutalással, ➤ csekken (a Magyar Onkológia 2015. évi 1. számához mellékelten megküldjük a MOT 2015. évi tagdíj-befizetési csekkjét)

Számlaszámunk: OTP Bank 11709002-20335665-00000000

Felhívjuk szíves figyelmét, hogy a tagdíj magában foglalja **az EACR éves tagsági díját**, a **Magyar Onkológia c. folyóirat előfizetési díját**, hozzáférést a **www.oncology.hu webrendszer** használatához egy egyedi felhasználónév/jelszó kombinációval, továbbá a tagság kedvezményes **ESMO-tagdíjra** jogosít (ennek részleteiről a honlapunkon adunk tájékoztatást).

Kérjük, rendszeresen ellenőrizze (szükség szerint frissítse) adatait és befizetéseit a **www.oncology.hu** oldalon!

Tisztelettel és barátsággal üdvözlötünket küldjük:

Dr. Géczy Lajos elnök, **Dr. Ágoston Péter** főtítkárr **Dr. Vincze Borbála** kincstárnok

Budapest, 2015. február 3.