

A bőr melanómájának molekuláris patológiája: diagnosztikus, prognosztikus és prediktív markerek

TÍMÁR JÓZSEF¹, LADÁNYI ANDREA^{2,3}

¹Semmelweis Egyetem, Klinikai Központ, Patológiai, Igazságügyi és Biztosítási Orvostani Intézet, Országos Onkológiai Intézet, ²Sebészeti és Molekuláris Patológiai Osztály, ³Nemzeti Tumorbíológiai Laboratórium, Budapest

Levelezési cím:

Prof. Dr. Tímár József, Semmelweis Egyetem, Klinikai Központ, Patológiai, Igazságügyi és Biztosítási Orvostani Intézet, 1091 Budapest, Üllői út 93., e-mail: jtimar@gmail.com

Közlésre érkezett:

2022. április 21.

Elfogadva:

2022. május 3.

A melanóma az elmúlt évtizedekben egyre gyakoribb bőrdaganattá vált az UV-expozíció fokozódásával párhuzamosan. Ugyanakkor ez nem járt együtt a mortalitás fokozódásával, mert a korai diagnosztika is sokat fejlődött. A klasszikus onkológiai kezelésekkel szemben rezisztens melanóma terápiájában gyökeres fordulatot hozott az onkogén mutációs mintázatainak megismerése és a daganat immunbiológiai feltérképezése. Bár az immunterápia bármely molekuláris alcsoportjában alkalmazható a melanómának, a BRAF-mutáns daganatokon kívül nincsen törzskönyvezett célzott terápia. Másrészt a sikeres terápiás beavatkozások újabb kihívásokkal szembesítik az onkológusokat a kinázinhibitorokkal vagy az immunterápiával szembeni rezisztencia kialakulása és az e mögött rejlő genetikai változások miatt. Így az egyszeri mindent megoldó molekuláris profilírozást egyre inkább a folyamatos monitorozás kell, hogy helyettesítse. Magy Onkol 66:101-108, 2022

Kulcsszavak: melanóma, BRAF-, NRAS-, KIT-mutációk, célzott terápia, immunellenőrzőpont-gátló terápia

Skin melanoma became one of the most frequent malignancies of the skin mainly due to the increased exposure to environmental UV irradiation. However, this did not lead to the increase of mortality, mainly due to the efficient early diagnostics as well as to the development of new therapies which were based on the identification of the mutation patterns and understanding of the immunobiology. Molecular markers are important to differentiate malignant tumors from precancerous ones but also routinely available to define prognosis. Immunotherapy can be used in any molecular class of melanoma, while target therapy is only available in case of BRAF mutant form. Meanwhile these novel therapies induce new resistance mechanisms based on the development of acquired genetic alterations. Due to these facts the initial molecular profiling of the resected primary tumors must gradually be replaced by continuous monitoring.

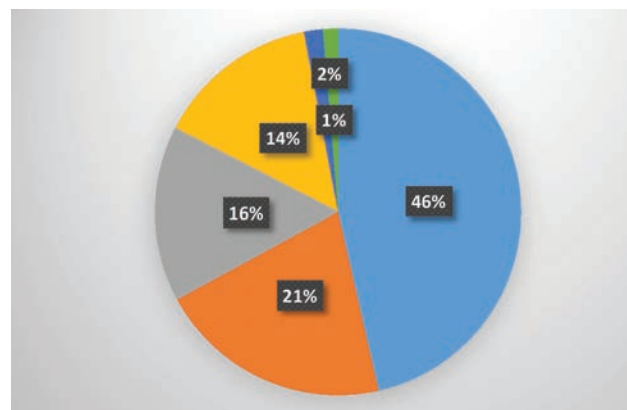
Tímár J, Ladányi A. Molecular pathology of skin melanoma. Magy Onkol 66:101-108, 2022

Keywords: melanoma, BRAF, NRAS, KIT mutations, target therapy, immune checkpoint inhibitors, diagnostics

A MELANÓMA MOLEKULÁRIS EPIDEMIOLÓGIÁJA

A melanóma az egyik, ha nem a legagresszívabb emberi rosszindulatú daganat, amely a legkisebb T1a méret esetében is járhat jelentős áttétképző képességgel, ami 0,5 mm vastagságot és nagyságrendileg $0,5\text{--}1 \times 10^6$ daganatsejtet jelent. Összehasonlításképpen, a legtöbb szolid daganat esetében a T1 stádium cm-ben mérendő és minimálisan 10^9 daganatsejtet tartalmaz, minimális áttétképzési hajlammal. A malignus melanóma kialakulása kétféle, vagy *de novo* keletkezik, vagy pedig előzetes névusz malignizálódásával [1]. Azt figyelembe véve, hogy a felnőttkor küszöbén milyen nagy számú jóindulatú melanocitás tumor található a bőrön, ehhez képest a névusz talaján kialakuló melanóma kockázata alacsony. A névuszok molekuláris elemzése azt mutatja, hogy ezek bizonyíthatóan az UV-sugárzás által indukált BRAF exon15/kodon600 mutációt hordozzák döntő részben (~80%). Fontos leszögezni, hogy a melanómának vannak ritka formái is, ilyen a mukozális melanóma és az uveális melanóma, melyek összehasonlíthatatlanul ritkábbak, mint a kután forma, de semmivel sem kevésbé agresszívak. Felmerül a kérdés, hogy a nem UV-sugárzásnak kitett felszíneken/szervekben keletkező melanóma kialakulása mögött mi állhat? Az eddigi tudományos eredmények azt támasztják alá, hogy ezen melanómák kialakulásában az UV-sugárzásnak nincs szerepe, amit az is igazol, hogy e daganatokban a BRAF onkogén UV-indukált mutációja nincs jelen. Megjegyzendő, hogy a melanómák mintegy 10%-a örökletes, amit leggyakrabban a p16/CDKN2A gén csírarsejtes mutációja okoz, ritkábban azonban a TERT, az MITF vagy a BAP1 géneké [2]. Érdekes, hogy az uveális melanómák egy része is familiáris, amely hátterében az ismert homológ rekombinációs vagy mismatch repair deficienciák mellett a BAP1 vagy a MBD4 gének örökletes hibája áll [3].

Három onkogén mutációja dominál a bőr melanómájában, a BRAF/exon15/kodon600 aktiváló mutáció (~50%), az NRAS onkogén/exon3/kodon61 aktiváló mutáció (~20%) és a KIT onkogén változatos mutációi (~15%) [1. ábra] [4, 5]. A jelpálya, amely melanómában genetikailag érintett, a melanocita domináló receptorjelpályája, a KIT receptoré, amelyben szintén érvényesül az arany szabály, hogy egy jelpályában csak egy onkogén mutálódhat egyszerre. A BRAF- és NRAS-mutációk az SSM/NM melanómák jellemzői, míg a lentiginózus formákban a KIT-mutáció dominál. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy a ritka morfológiai variánsokban más gének hibái jellemzőek: a dezmoplasztikusban GRIN2A, a névuszszzerűben a lipidkináz útvonalé (PTEN, PI3KCA, AKT), a kéknévusz-melanómában a CDKN2A, míg a kongenitális névusz szindrómában a p53 géneké [6] [1. táblázat]. Fontos még tudni azt, hogy kromoszomális átrendeződések is előfordulnak – ha ritkán is – melanómában, ami érintheti a PTEN gén mellett az ALK, a RET vagy az NTRK géneket is, ami kitüntetetten az ún. tripla-vad formákban (BRAF/NRAS/KIT vad) relatíve gyakoribb.



■ BRAF ■ NRAS ■ KIT ■ NF1 ■ HRAS ■ KRAS

1. ÁBRA. A bőr melanómájának molekuláris klasszifikációja: a leggyakrabban mutált onkogének [4]

Fontos látni, hogy a mukozális melanóma molekuláris alapjai mások, döntően ezek a tumorok KIT-mutáns daganatok és a BRAF- vagy az NRAS-mutációk jóval ritkábbak. Az uveális melanómák mindezen melanómavariánsokhoz képest is különállók, mert ezeket az MCR1 jelpálya G-protein-mutációi, a GNAQ vagy a GNA11 jellemzik [3] [1. táblázat].

1. TÁBLÁZAT. A melanóma patológiai variánsainak driver onkogénjei

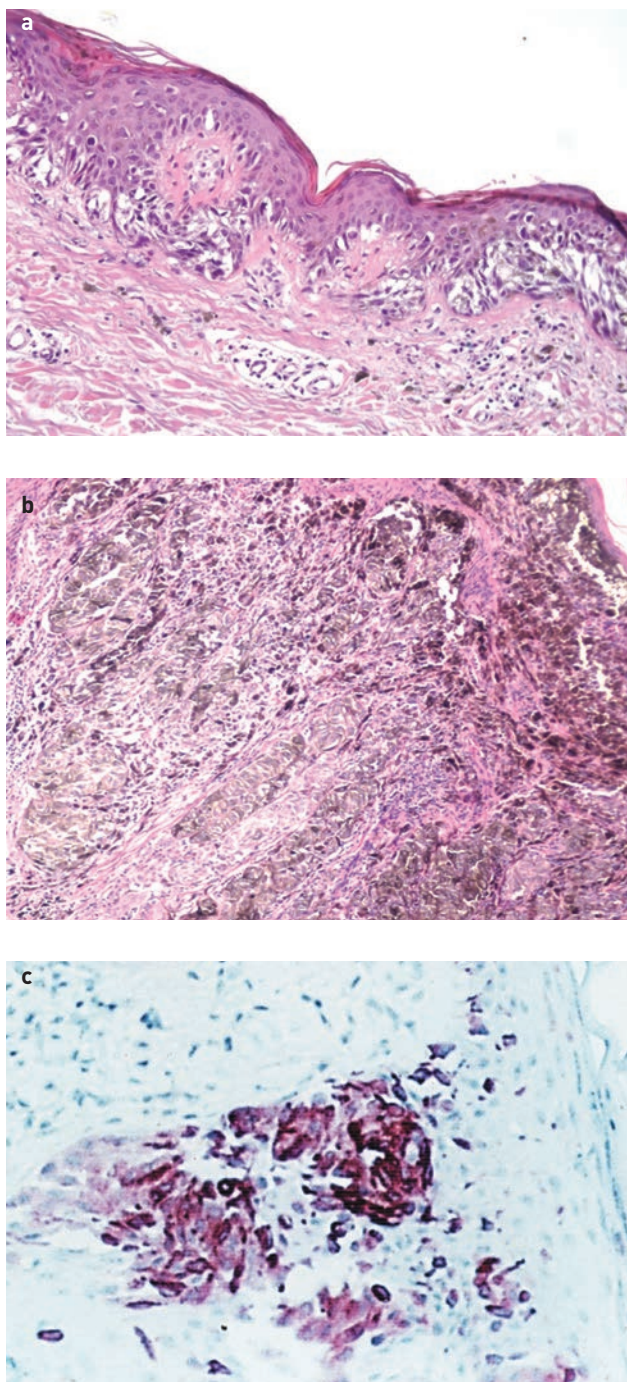
SSM/NM	ALM/LMM	DPM	NLM	BNM	UM
BRAF	KIT	GRIN2A	PTEN	CDKN2A	GNAQ
NRAS	BRAF		PI3KCa		GNA11
KIT	NRAS		AKT		

a: amplifikáció, ALM: akrolentiginózus melanóma, BNM: blue nevus melanoma (kéknévusz-melanóma), DPM: deep penetrating melanoma (mélyen penetráló melanóma), LMM: lentigo maligna melanóma, NM: noduláris melanóma, SSM: felszínesen terjedő melanóma, UM: uveális melanóma

PATOLÓGIAI DIAGNOSZTIKA

A melanóma patológiai diagnosztikájának alapja a morfológia az elmúlt évszázadban, amit azonban a technológia és a patológia fejlődése egy kicsit kikezdett [2. ábra]. A probléma nem is elsősorban a morfológia megbízhatatlanságával magyarázható, hanem a klinikum igényeivel, ami a rákmegelőző állapotok vagy a diszplasztikusnévusz-formák biztonságos elkülönítésének igényét jelentik [7]. A pigmentsejtes léziók azonosítása a mai immunhisztokémiai paletta használatával biztonságosan megtehető [2. táblázat], de ezek a malignitás kérdésének megítélésében nem segítenek, mivel ezek döntően melanocitaspecifikus melanoszóma markerek [8]. A morfológiai kritériumrendszer az MPATHDx elvekre

kell, hogy épüljön, amely egy 5-osztatú skála, amelyben az I a benignus morfológiájú pigmentsejtes léziókat jelöli, a II-III a diszplasztikus elváltozásokat, a IV és az V az invázív melanómákat. A molekuláris eszköztárra értelemszerűen a II-III/IV elkülönítéskor lehet szükség [9].



2. ÁBRA. Jellegzetes felszínesen terjedő, de vertikális fázisba lépett bőrmelanóma makroszkópos (a) és mikroszkópos (b) képe. c) MART1-pozitív daganatsejtek

2. TÁBLÁZAT. Melanoszóma-markergének és proteinek

Melano-szóma	MS-1	MS-2	MS-3	MS-4
gének/fehérjék	Pmel-17/ gp100	Pmel-17/ gp100	Pmel-17/ gp100	Pmel-17/ gp100
		tirozináz	tirozináz	tirozináz
		TRP1	TRP1	TRP1
			DCT	DCT
			MART1	MART1

MS: melanoszóma

Amint azt a fentiekben bemutattuk, a BRAF-, az NRAS- vagy a KIT-mutációk kimutatása azért nem segít a dignitás megítélésében, mert ezek az onkogén mutációk egy korábbi fázisban keletkeznek, így a névusokban vagy a diszplasztikus léziókban is jelen lehetnek már. A proliferációs aktivitás (mitotikus index, Ki67) ugyan hasznos információ lehet, de a sérült névusok esetében nem segít a dignitás eldöntésében. Újabban két immunhisztokémiai markert elemeztek ebből a szempontból, a p16-ot és a PRAME-expressziót. A p16 fehérje kiesése önmagában kevés diagnosztikus értékkel bír, azonban a p16/Ki67/gp100 hármas kombináció előnyösebb [10]. Nagyobb anyagon kiterjedten elemezték a PRAME fokozott expressziójának diagnosztikus értékét, amit igen előnyösnek találtak [9]. Ezért is kerestek megbízhatóbb, „objektívebb” molekuláris markereket, aminek eredménye lett egy multiplex FISH módszer és a myPath sokgén-es expressziós teszt kidolgozása. A FISH-analízisben négy gén kópiaszámát elemzik: RREB1 (6p25), MYB (6p23), CDKN2A/p16 (9p21) és CCDN1 (11q13). A malignus léziókban az RREB1 és CCDN1 kópiaszám-emelkedését, míg a p16 és a MYB kópiavesztésének (LOH) jelenségét lehet tapasztalni [11]. A myPath (Myriad Genetics) analízis során az OncotypeDX-hez hasonlóan 14 gén expresszióját mérik (PRAME, S100A12, 9, 8, 7, PI3 melanóma- és a CCL5, CD38, CXCL10, CXCL9, IRF1, LCP2, PTPRC, SEL1 immunstróma-génekét) és egy Myriad score értéket számolnak ki ennek alapján [3. táblázat] [12].

A következő lépés a TNM-stádium meghatározása [13], amelynek évtizedek óta alapja a pontos vastagságmeghatározás, a Breslow-érték mm-ben, ahol a T1a stádium <0,8 mm (nem ulcerált) és a T1b: <0,8 mm, de ulcerált, vagy 0,8–1 mm. A lokoregionális terjedés egyik jellegzetes útja az ún. szatellita és in-transzit áttétképzés (intralimfatikus) a környező szövetben, valamint áttétképzés a lokoregionális nyirokcsomóba. Ez utóbbi meghatározásának pontossága az ún. „drenáló” nyirokcsomó megtalálásától függ, ami a külféle őrszemnyirokcsomó-kimutató módszerek alkalmazásával végezhető el. Az őrszemnyirokcsomó érintettségének kiértékelését makroszkópos vagy mikroszkópos (>1 mm) méretben kell megtenni. Az 1 mm-nél kisebb áttétek biológiai jelentősége nem ismert. Ilyenkor szükség lehet a megfelelő

3. TÁBLÁZAT. Melanocitás léziók malignitásának genetikai markere: MyPath [12]

myPath	
tumor	TME
PRAME	CCL5
S100A7/8/9/12	CXCL9/10
PI3	CD38
	IRF1
	LCP2
	PTPRC
	SEL1

TME: tumor-mikrokörnyezet

érzékenységgű és specificitású immunhisztokémiai markerek alkalmazására és a teljes nyirokcsomó feldolgozására. Ugyanakkor ismert az, hogy a regionális nyirokcsomókban lehetnek ektópiás melanocitaszigetek, amelyek morfológiai azonosítása alapvető jelentőségű, és ilyenkor a fentebb már említett malignitási markerek meghatározása (IHC vagy FISH) szükséges lehet.

PROGNOSZTIKUS MARKEREK: GÉNMINATÁZAT

Mind a mai napig a primer melanóma egyik legfontosabb prognosztikai faktora az ulceráció, bár ennek prognosztikus szempontból a molekuláris alapjai nem ismertek. Több elemzés is arra jutott, hogy a primer melanómát génexpresszió alapján három kategóriába lehet sorolni: a proliferatív (p16-LOH, MITF/SOX10 vezérelt), az invazív (epiteliális-mezenhimális tranzíciós génes: SNAI1, ZEB1, TGFBR2) és az immunmediált csoportba. Értelmeszerűen a proliferatív és az invazív kedvezőtlen prognosztikus faktor, míg az immunmediált kedvező [6]. Ugyanakkor ezek a génexpressziós mintázatok nem lettek validálva megfelelően nagy klinikai anyagokon, és így nincsenek standard tesztek sem ezekre. Egy hazai vizsgálatban az agyi áttétet képező melanómák esetében észleltük az AQP1 fehérje fokozott expresszióját, amit az érintett kromoszómaregió (7p) amplifikációja okozott [14]. Újabban meghatároztak egy 31 génes prognosztikus RNS-expressziós mintázatot (DecisionDx, 4. táblázat), amelyet széles körben validáltak klinikailag, és formalinfixált, paraffinba ágyazott (FFPE) minták prognosztikus elemzésére alkalmas [15].

A melanóma a magas mutációs terheltségű (tumor mutational burden, TMB) daganatok közé tartozik, így a progresszió során ennek további emelkedése és az új neoantigének számának jelentősebb növekedése aligha várható, bár a homológ rekombináció repair zavarának fokozódása kimutatható. Az antigénprezentáció szempontjából azonban nagy jelentősége van annak, hogy a HLA-I génrégiót (6. kromoszóma) vagy a béta2-mikroglobulin (B2M) gén régióját érintő LOH (15. kromoszóma) kialakul-e melanómában, mert

a HLA-I-expresszió elvesztése immunrezisztenciához vezet. Hasonlóan jelentősége van annak is, hogy a 9p24.1 régióban amplifikáció következik-e be, ami a PD-L1 [programozott sejthalál ligandum 1] fokozott expresszióját okozhatja, mely szintén immunrezisztenciát idézhet elő, de érzékenyíthet immunellenőrzőpont-gátlókkal szemben [16].

PROGNOSZTIKUS MARKEREK:

A DAGANAT IMMUNOLÓGIAI MIKROKÖRNYEZETE

Évtizedek óta ismert a primer melanóma sajátossága, hogy igen jellegzetes limfoid infiltrátumot tartalmazhat, másrésztől talán az egyetlen olyan daganat, amelyben „spontán” regesz-

4. TÁBLÁZAT. A DecisionDx melanómaprognosztikátor génlistája [15]

Génszimbólum	Gén neve	Változás
BAP1	BRCA1-associated protein-1	csökken
MGP	Matrix G1a protein	csökken
SPP1	Osteopontin	nő
CXCL14	Chemokine ligand-14	csökken
CLCA2	Chloride channel accessory-2	csökken
S100A8	S100 Ca-binding protein A8	csökken
S100A9	-A9	nő
BTG1	B-cell translocation gene-1	csökken
SAP130	Sin3A-associated protein	csökken
ARG1	Arginase-1	csökken
KRT6B	Keratin-6B	nő
KRT14	Keratin-14	csökken
GJA1	Gap junction protein A1	csökken
IDZ	Inhibitor of DNA binding-2	csökken
EIF1B	Eukaryotic translocation initiator-1B	nő
CRABP1	Cellular retinoic acid binding-1	csökken
ROBO1	Axon guidance receptor-1	csökken
RBM23	RNA binding protein-23	csökken
TACSTD2	Tumor-associated Ca-signal transducer-2	csökken
DSC1	Desmocollin-1	csökken
SPRR1B	Small proline rich protein 1B	csökken
TRIM29	Tripartite motif-29	csökken
AQP3	Aquaporin-3	csökken
TYRP1	Tyrosinase-related protein-1	csökken
PPL	Periplakin	csökken
LTA4H	Leukotriene A4 hydrolase	csökken
CST6	Cystatin E/M	csökken

szió alakulhat ki a primer tumorban, feltételezhetően az aktív daganatellenes immunválasz miatt. A melanóma a legimmunogénebb malignus daganat, aminek egyik oka a magas mutációs terheltség, aminek következménye a nagyszámú neoantigén keletkezése. Mindezek alapján azt várhatnánk, hogy a tumort infiltráló immunsejtek mennyiségének vagy összetételének komoly prognosztikus szerepe van. A legkorábbi vizsgálatokban a tumorinfiltráló limfociták mennyiségét hematoxin-eozin festés alapján határozták meg, s bár több tanulmányban a jelentős limfocitainfiltráció a hosszabb túlélés szignifikáns, független prediktív paraméterének bizonyult, más esetekben nem találtak ilyen összefüggést, vagy nem igazolták független prognosztikus szerepét. A T-limfociták (ezen belül a CD4⁺ és CD8⁺ alcsoportok), valamint a makrofágok prognosztikai értékéről is ellentmondásos eredmények születtek [17]. Ugyanakkor az antigénprezentáló sejtekként funkcionáló érett dendritikus sejtek, valamint a B-sejtek szignifikáns kedvező prognosztikus szerepét írták le [17].

A MELANÓMA PROGRESSZIÓJÁNAK GENETIKAI HÁTTERE [5. táblázat]

A melanómák döntő részét sebészileg eltávolítják, és amennyiben nincsen áttét, a beteg nem részesül kezelésben. Úgy különbözik a melanóma az egyik leginkább kemorezisztens emberi daganat a veserákhoz hasonlóan. Míg ott a vesetubulus-hámsejtek nagyfokú gyógyszerkipumpáló funkciója, melanómában ennek alapja a genetikai/biológiai apoptózis-

rezisztencia és valószínűleg a magával hozott UV-indukált DNS-hiba-javító képesség.

A melanóma genetikai progressziója során (áttétképzés) számos jellegzetes új génhiba jelenik meg, mint pl. a BRCA1-, EGFR4- vagy az NMDAR2-mutációk, az MITF-, AP1-, BRIC5- és MET-amplifikációk, és nem utolsósorban a PTEN és a metasztázisszuppresszor KISS1R LOH-ja, amelyek jelentősen megváltoztatják a daganat viselkedését [6]. További kérdés az ún. driver gének viselkedése a progresszió során. Sajnos meglehetősen kevés ilyen irányú vizsgálat van, feltételezve azt, hogy a BRAF-, NRAS- és KIT-mutációs státusz változatlan. A primer melanóma (is) klonálisan heterogén daganat, amelyben sokféle klón van jelen, melyek között vannak a driver onkogénekre vad típusúak is. Egy nagyobb tanulmányban megvizsgáltuk azt, hogy a szervi áttétekben hogyan alakul a melanóma driver géneinek a szerepe és aránya a vad típusú klónokhoz képest. Annyit ki lehet jelteni, hogy a driver onkogén elvesztése a szervi áttétekben igen ritka jelenség. Ugyanakkor a driver onkogént hordozó klónok relatív aránya meglehetősen kiszámíthatatlanul változik az áttétekben, igen alacsony arány dominálóvá válhat és fordítva. Azt is meg lehetett állapítani, hogy a BRAF-mutáns melanómák esetében az onkogén klón elsősorban a tüdőáttétekben válik dominálóvá (a ritkább mellékvese-, bél- vagy veseáttétekhez hasonlóan), tehát valamifajta szervpreferenciát mutat, ami nem jellemző az NRAS-mutáns melanómákra [18].

5. TÁBLÁZAT. A melanóma genetikai progressziója

Eltérés típusa	Természetes progresszió	Progresszió célzott terápián (BRAFi és MEKi)	Progresszió immunterápián
Mutáció	BRCA1	BRAF	NRAS
	ERBB4	MEK1/2	B2M
	NMDAR2	AKT1	MART1
	ADAM19/29	PIK3CA	FAM3c
	NOTCH2	PIK3R1/2	CSMD1
			JAK1
Amplifikáció	MITF	MITF	SERPINA3
	AP1/TEAD	BRAF	SOCS1
	BRIC5/survivin		PIAS4
	MET		
	VEGFA		
LOH/kópiavesztés	PTEN	PTEN	HLA-B
	KISSR1		B2M
			JAK2
			IFNGR1/2

i: inhibitor, LOH: loss of heterozygosity

PREDIKTÍV MARKEREK – CÉLZOTT TERÁPIA (19) [5. táblázat]

A jelenleg érvényes ajánlások alapján a St. III reszekált bőr-melanómás betegek akkor részesülhetnek célzott terápiában, amennyiben a daganat BRAF-mutáns (exon15/kodon600E vagy K). Minden egyéb BRAF-mutáció nem tekinthető szenizitizáló mutációnak. A fenti helyzetben a BRAF/MEK kettős inhibitorterápia indikált: dabrafenib és trametinib. Az NRAS-mutáns St. III melanómák esetében nincsen törzskönyvezett célzott terápia, hasonlóan a KIT-mutáns daganatokhoz.

A jelenleg érvényes ajánlások szerint a St. IV reszekált BRAF-mutáns (V600E/K) melanóma esetében is a BRAF+MEK inhibitor kombináció törzskönyvezett (dabrafenib+trametinib). Az NRAS-mutáns St. IV melanómák esetében nincsen törzskönyvezett célzott terápia, hasonlóan a KIT-mutáns daganatokhoz.

A BRAF-mutáns (V600E/K), nem reszekálható St. III-IV melanómák esetében többféle BRAF/MEK inhibitor terápiát is törzskönyveztek: dabrafenib+trametinib, enkorafenib+binimetinib és vemurafenib+kobimetinib. Az NRAS-mutáns, nem reszekálható melanómák esetében nincsen törzskönyvezett célzott terápia, hasonlóan a KIT-mutáns daganatokhoz.

Klinikailag és a gyakorlatban is létezik az ún. tripla-vad melanóma, amely mellett, hogy BRAF-vad, nem mutáns NRAS és KIT onkogénekre (sem). Ugyanakkor ismert az is, hogy igen kis százalékban egyes daganatok genetikailag heterogének lehetnek, ahol a BRAF-mutáció mellett NRAS- vagy esetleg KIT-mutáció is előfordulhat. Ilyen esetekben célszerű megvizsgálni az egyes onkogének mutánsallél-frekvenciáját, hogy az adott daganatban melyik dominál és a terápiás döntéseknél ezt figyelembe kell venni.

Másrésről azonban, ahogy azt korábban bemutattuk, a BRAF-mutáns daganat nagyon eltérő lehet genetikailag annyiban, hogy abban a BRAF-mutáns klón abszolút minoritás (ún. szubklonális, <10%), kisebbségben van (<50%) vagy domináns (>50%), esetleg akár kizárólagos. Alaphelyzetben a BRAF-mutáció heterozigóta a melanómákban, ami azt jelenti, hogy vad és mutáns allél egy-egy kópiában szerepel (50-50%). Emellett azonban további genetikai változások is bekövetkezhetnek a vad allélben (LOH) vagy a mutáns allélben (amplifikáció), ami a klonalitást befolyásolhatja, és elképzelhető, hogy mennyire befolyásolhatja a BRAF/MEK inhibitor terápia hatékonyságát. Talán nem is olyan meglepő ezek után, hogy a célzott terápiák esetében a hosszú távú klinikai hatásosság nem éri el az immunterápiákéét, mivel valamennyi BRAF-mutáns daganatot egyformán kezelnek...

A célzott terápián lévő BRAF-mutáns daganatokban további genetikai változások alakulnak ki, amelyek rezisztenciához vezetnek. Ilyen változás lehet a rekuráló daganatban az MITF- vagy BRAF-amplifikáció (ez esetben a vad allélt érinti), a PTEN-vesztés (LOH) vagy az újabb (nem 600-as kodon) BRAF-mutáció fellépte, de leggyakrabban másodlagosan MEK1/2 mutáció vagy a lipidkináz útvonal mutációi lépnek fel [6, 20]. Ezek kialakulásában minden bizonnyal nagy sze-

repet játszik a BRAF-mutáns melanómák egységes kezelése a klonalitási arányok figyelembevétele nélkül.

Külön kérdés a KIT-mutáns melanómák esetleges célzott kezelése. A KIT-mutáns melanómákban a KIT gén 9–19. exonjai lehetnek érintettek, és a kodonok szempontjából vannak forró pontok, de az esetek felében a tirozinkináz-régióban csaknem random helyezkednek el. Az eddigi klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a 11. és 13. exonon mutáns melanómák reagáltak a különféle KIT-inhibitor-kezelésekre. Ugyanakkor több olyan exon/kodon is érintett a melanómákban, amelyek esetében GIST daganatokban KIT-inhibitorválaszt tapasztaltak, tehát a terápiás döntések meghozatalához ezeket figyelembe kell venni [4].

PREDIKTÍV MARKEREK – IMMUNTERÁPIA (19) [5. táblázat]

A magas rizikójú St. III melanóma tradicionálisan immunstimuláns, ún. citokinterápiával volt kezelve a múltban (IFN α 2). Ennek a terápiának kicsi volt a hatékonysága, azonban sok mellékhatása volt. Hatalmas fejlődést jelentett az ún. immunellenőrzőpont-gátló (immune checkpoint inhibitor, ICI) terápiák törzskönyvezése St. IV-ben, ami az anti-CTLA-4 elleni antitesttel kezdődött, majd az anti-PD-1 antitestekkel folytatódott, és végül a kettő kombinációjával végződött, aminek eredményeként az ilyen betegek 5 éves túlélése 50% fölé emelkedett [21]. Ugyanakkor – szemben más szolid daganatokkal – az „eredendő bűn” (nem volt markervizsgálat/szelekció) elkövetése miatt gyakorlatilag a mai napig nincs (ennek) ún. immunterápiás prediktív marker(ek) törzskönyvezve melanómában.

A BRAF-vad reszekált St. III melanómákban anti-PD-1 nivolumab- vagy pembrolizumabkezelés törzskönyvezett. Reszekált St. IV melanóma esetében az immunterápiás lehetőség az anti-PD-1 antitest pembrolizumab.

BRAF vad típusú, nem reszekálható vagy áttétes bőr-melanóma esetében az anti-PD-1 antitestekkel (nivolumab vagy pembrolizumab) végzett monoterápia vagy az anti-CTLA-4+anti-PD-1 kombináció (ipilimumab+nivolumab) a törzskönyvezett kezelés.

Az anti-PD-1 terápián progrediáló vad BRAF-típusú melanómákat anti-CTLA-4 ipilimumabtartalmú protokollal kell kezelni, míg a BRAFV600E/K mutáns daganatokat BRAF+MEK inhibitor kombinációval kell kezelni. Hasonlóképpen, a BRAF/MEK inhibitor terápián progrediáló BRAF-mutáns melanómákat anti-PD-1 terápiával kell kezelni.

A szakmai ajánlások arra is ráirányítják a figyelmet, hogy az NRAS- (és a KIT-) mutáns melanómák gyakorlatilag „orphan” daganatok lettek, amelyeknek nincsen jól körülhatárolt immunterápiás protokolljuk, szemben a BRAF-mutáns variánsaikkal, de értelemszerűen ezen daganatok célzott kezelés hiányában csak immunterápiával lennének kezelhetők.

A fentiekből is jól látható, hogy a molekuláris diagnosztikának igenis lehet szerepe a terápiás döntések meghozatalában. Egyfelől mindig figyelembe kell venni, hogy általában a BRAF-mutáció meghatározása a primer tumorból történik,

de a mutánsallél-frekvencia változhat az áttétekben, így célszerű a vizsgálatot áttétből (pl. bőr vagy nyirokcsomó) megismételni. Az alacsony mutánsallél-frakciót hordozó daganatok esetében a célzott terápiával szemben az immunterápiának nagyobb esélye van és fordítva, a magas mutánsallél-frekvenciájú daganatokban a célzott terápiás kombináció az esélyesebb.

Az ICI-terápia prediktív markereinek vonatkozásában a tumorsejtek (és/vagy a tumort infiltráló immunsejtek) PD-L1-expressziója több ráktípus esetén az anti-PD-1/PD-L1 kezelés előfeltétele. Melanóma esetén nincs ilyen követelmény; bár a tumorsejtek PD-L1-expressziója több klinikai vizsgálatban bizonyos összefüggést mutatott a terápiás válasszal, ugyanakkor azonban a PD-L1-negatív esetek jelentős hányadában is megfigyelhető terápiás hatás. Az 5%-nál magasabb arányú PD-L1-expressziót mutató melanómákban a nivolumab-mo-
noterápia, míg az ez alatti esetekben az anti-CTLA-4-gyel való kombináció tűnik előnyösebbnek a terápiás haszn és a mellékhatás-kockázat együttes mérlegelésével [22].

A PD-L1-expresszió mellett talán a leggyakrabban elemzett szöveti biomarker a TMB, mely melanómában is pozitív összefüggést mutatott az ICI-terápia hatékonyságával [23, 24]. Emellett számos potenciális prediktív tényezőre fény derült, köztük klinikai paraméterekre, mint a tumortömeg vagy az áttétek lokalizációja; vér-, illetve szérummarkerekre, pl. egyes fehérvérsejt-típusok abszolút száma vagy aránya, ill. az LDH-szint; tumorinfiltráló immunsejtek, illetve immunasszociált gének expressziója a daganatban [17, 24–28]. A HLA-I-expresszió elvesztése a T-sejtek számára történő antigénprezentáció gátlása révén szintén hozzájárulhat az immunterápia-rezisztenciához, így prediktív markerként szerepelhet [28].

Végül még két kérdést érdemes megvizsgálni a jövő szempontjából. Az ún. immunterápiák alkalmazásakor (itt most elsősorban az ICI-kre gondolva) figyelembe kell venni azt a fontos ténytet, hogy ezek a terápiák sem hatékonyak a hipoxiás daganatokban, mert a nagy mennyiségben termelődő VEGF (vaszkuláris endoteliális növekedési faktor) T-sejt-blokkoló. Más szolid daganatokban már bevezetésre került az immunterápia kombinációja az anti-VEGF terápiával (veserák, tüdőrák). Melanóma esetében a HIF (hipoxiaindukálható faktor) konstitutív aktivációjának fő oka az onkogén driver mutáció (BRAF, NRAS, KIT), így az ilyen daganatok esetében alkalmazott immunterápiát meg lehetne kísérelni kombinálni anti-VEGF kezeléssel.

A másik kérdés a melanómák esetében a citokinterápia esetleges racionális felhasználása. Az érthető, hogy az immun- vagy célzott kezelések bevezetéséhez végzett klinikai vizsgálatokban a dakarbazin- vagy citokinkar volt a kontrollkar, amelyet az új terápiák legyőztek. Ugyanakkor ismeretes, hogy a daganat elleni immunválasz problémájának csak az egyik része a PD-L1/PD-1 kérdés, az effektor sejtek aktivitása/aktiválódása legalább olyan fontos lehet, amiben a citokinstimuláció az immunterápia mellett hasonlóan jó szolgálatot tehet, mint a VEGF-blokád. A veserák esetében már zajlanak ilyen kezdeményezések, itt az ideje, hogy melanóma esetében is elinduljanak ilyen vizsgálatok.

Az elmúlt évtized forradalmat hozott a „kezelhetetlen” melanóma terápiájában. Ennek alapja a célzott terápia és az immunterápia bevezetése volt, aminek az eredménye lett a metasztatikus betegségben tapasztalt 50%-os 5 éves túlélés [21]. Ennek az eredménynek a további javítása azonban csak a molekuláris diagnosztika további finomításával, illetve eredményeinek célszerű felhasználásával lehetséges.

IRODALOM

1. Tímár J, Barbai T, Györfly B, Rásó E. Chapter 2. Understanding melanoma progression by gene expression signatures. In: Cancer Genomics, Ed. Pfeffer U., Springer, Dordrecht 2013, pp. 47–79
2. Tímár J. A daganatok öröklődésének molekuláris alapjai. *Magy Onkol* 64: 7–12, 2020
3. Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers* 6:24, 2020
4. The Cancer Genome Atlas Network. Genomic classification of cutaneous melanoma. *Cell* 161:1681–1696, 2015
5. Doma V, Barbai T, Beleaua MA, et al. KIT mutation incidence and pattern of melanoma in central-east Europe. *Pathol Oncol Res* 26:17–22, 2020
6. Tímár J, Vizkeleti L, Doma V, et al. Genetic progression of malignant melanoma. *Cancer Metastasis Rev* 35:93–107, 2016
7. Plótár V, Orosz Zs, Tóth E, Szentirmay Z. A melanoma malignum hisztopatológiai prognosztikus faktorai. *Magy Onkol* 51:39–46, 2007
8. Ordóñez NG. Value of melanocytic-associated immunohistochemical markers in the diagnosis of malignant melanoma. *Hum Pathol* 45:191–205, 2014
9. Deacon DC, Smith EA, Judson-Torres RI. Molecular biomarkers for melanoma screening, diagnosis and prognosis. *Front Med* 8:642380, 2021
10. Uguen A, Talagas M, Costa S, et al. A p16-Ki-67-HMB45 immunohistochemistry score system as an ancillary diagnostic tool in the diagnosis of melanoma. *Diagn Pathol* 10:195, 2015
11. Reimann JDR, Salim S, Velazquez EF, et al. Comparison of melanoma gene expression score with histopathology, FISH and SNP array for the classification of melanocytic neoplasms. *Mod Pathol* 31:1733–1743, 2018
12. Clarke LE, Flake DD, Busam K, et al. An independent validation of a gene expression signature to differentiate malignant melanoma from benign melanocytic nevi. *Cancer* 123:617–628, 2017
13. Elmore JG, Elder DE, Barnhill RL, et al. Concordance and reproducibility of melanoma staging according to the 7th and 8th edition of the AJCC cancer staging manual. *JAMA Netw Open* 1:e180083, 2018
14. Imrédi E, Liskay G, Kenessey I, et al. Aquaporin-1 protein expression of the primary tumor may predict cerebral progression of cutaneous melanoma. *Pathol Oncol Res* 26:405–410, 2020
15. Hsueh EC, DeBloom JR, Lee JH, et al. Long-term outcomes in a multicenter prospective cohort evaluating the prognostic 31-gene expression profile for cutaneous melanoma. *JCO Precis Oncol* 5:589–601, 2021
16. Ladányi A, Tímár J. Immunologic and immunogenomic aspects of tumor progression. *Semin Cancer Biol* 60:249–261, 2020
17. Ladányi A. Prognostic and predictive significance of immune cells infiltrating cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 28:490–500, 2015

18. Doma V, Kárpáti S, Rásó E, et al. Dynamic and unpredictable changes in mutant allele fractions of BRAF and NRAS during visceral progression of cutaneous malignant melanoma. *BMC Cancer* 19:786, 2019
19. Seth R, Messerschmidt H, Kaur V, et al. Systemic therapy of melanoma: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 38:3947–3970, 2020
20. Tímár J, Hegedűs B, Rásó E. The role of lipid signaling in the progression of malignant melanoma. *Cancer Metastasis Rev* 37:245–255, 2018
21. Spain L, Larkin J, Turajlic S. New survival standards for advanced melanoma. *Br J Cancer* 122:1275–1276, 2020
22. Larkin JL, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 373:23–34, 2015
23. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 371:2189–2199, 2014
24. Buder-Bakhaya K, Hassel JC. Biomarkers for clinical benefit of immune checkpoint inhibitor treatment – a review from the melanoma perspective. *Front Immunol* 9:1474, 2018
25. Ladányi A. Immunológiai biomarkerek a rákellenes kezelés hatásának megjósolásában. *Magy Onkol* 60:4–10, 2016
26. Balatoni T, Ladányi A, Fröhlich G, et al. Biomarkers associated with clinical outcome of advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Pathol Oncol Res* 26:317–325, 2020
27. Balatoni T, Mohos A, Papp E et al. Tumor-infiltrating immune cells as potential biomarkers predicting response to treatment and survival in patients with metastatic melanoma receiving ipilimumab therapy. *Cancer Immunol Immunother* 67:141–151, 2018
28. Ladányi A, Papp E, Mohos A, et al. Role of the anatomic site in the association of HLA class I antigen expression level in metastases with clinical response to ipilimumab therapy in melanoma patients. *J Immunother Cancer* 8:e000209, 2020

HIRDETMÉNY

A Magyar Onkológusok Társasága® (MOT®) - az Elnökség útján -

díjat tűz ki

a hivatalos lapjában, a **Magyar Onkológia** folyóiratban 2021. évben megjelent tudományos közlemények szerzőinek jutalmazására.

A díjazás célja:

az orvosi és tudományos tevékenység, kutatás elősegítése érdekében készült magas színvonalú publikációk elismerése

A díjazás három kategóriában történik:

1. „a legjobb eredeti” közlemény
2. „a legjobb áttekintő” közlemény
3. „közönségszíj” közlemény

A díjazás összege:

Mindhárom kategóriában azonos, kategóriánként 300.000 Forint.

A díjazás, az elbírálás és az eredményhirdetés feltételei, módja:

- díjazásban a 2021. évben, a Magyar Onkológia négy lapszámában megjelent publikációk részesíthetők
- a bírálók köre, az elbírálás módja:
 - az 1. és 2. kategóriában a Magyar Onkológia Szerkesztőbizottsága által, a 3. kategória esetében a közlemények internetes letöltésszáma (látogatottság) alapján, a Magyar Onkológusok Társasága® Elnöksége által
- az elbírálás határideje valamennyi kategóriában: 2022. szeptember 15.
- az eredményt a MOT® a Magyar Onkológia folyóiratban a meghirdetéssel azonos módon nyilvánosságra hozza, továbbá a MOT® a nyerteseket külön, írásban is értesíti az elbírálási határidő leteltét követő 15 napon belül
- a pályázati felhívás és az eredményhirdetés a MOT® honlapján is közzétételre kerül
- a díjak átadása a MOT® Konferenciáján (2022. szept.22-24., Balatonfüred) történik

Budapest, 2022. május 16.

Prof. Dr. Polgár Csaba, a MOT® elnöke

Prof. Dr. Patócs Attila, a MOT® főtárgya

Dr. Vincze Borbála, a MOT® kincstárnoka

Prof. Dr. Tímár József, a Magyar Onkológia Főszerkesztője

