

A melanóma hazai morbiditási és mortalitási helyzete a XXI. század első két évtizedében

PARRAG PETRA¹, WÉBER ANDRÁS^{1,2}, LISZKAY GABRIELLA¹, NAGY PÉTER^{1,3,4}, KÁSLER MIKLÓS^{1,5}, POLGÁR CSABA^{1,6}, KENESSEY ISTVÁN^{1,7}

¹Országos Onkológiai Intézet, Nemzeti Tumorbilógiai Laboratórium, Budapest, ²International Agency for Research on Cancer (IARC/WHO), Cancer Surveillance Branch, Lyon, Franciaország, ³Állatorvostudományi Egyetem, Anatómiai és Szövettani Tanszék, ⁴Debreceni Egyetem, Onkokémiai Intézet, Debrecen, ⁵Emberi Erőforrások Minisztériuma, Semmelweis Egyetem, ⁶Onkológiai Tanszék, ⁷Patológiai, Igazságügyi és Biztosítási Orvostani Intézet, Budapest

Finanszírozási adatok: A jelen munkát a Tématerületi Kiválósági Program (TKP2020-NKA-26), a Nemzeti Laboratóriumok Program (Nemzeti Tumorbilógia Laboratórium – NLP-17), illetve a Nemzeti Népegészségügyi Stratégiával Összefüggő Feladatok (IV/4925/2021/EKF) támogatta.

Levelezési cím:

Dr. Kenessey István, Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9. E-mail: kenessey.istvan@oncol.hu, tel.: +36-1-2248600/1499

Közlésre érkezett:

2022. április 8.

Elfogadva:

2022. május 16.

A bőr melanómás megbetegedése nem tartozik a legmagasabb incidenciájú és mortalitású rosszindulatú daganatok közé, azonban aggasztó a világszerte tapasztalható, folyamatosan emelkedő tendencia. A Nemzeti Rákregiszter adatbázisa szerint 2001 és 2019 között az új jelentett eset-szám mintegy duplájára nőtt, mely megfelel a nemzetközi trendeknek. Ezzel szemben a Központi Statisztikai Hivatal halálozási adatbázisa alapján a jelzett időszakban a mortalitás nem változott számottevően, holott a nemzetközi adatok itt is emelkedést mutatnak. A növekvő incidenciára és a stagnáló halálozás eredményeként a melanómás betegek túlélése évről évre javult, ami megnyilvánult a mortalitás-incidencia hányados csökkenésében, illetve a kedvezőbb utánkövetési adatokban. A melanómás betegek javuló túléléséhez a szekunder prevenció erősödése, valamint az újonnan bevezetett daganatellenes terápiák jobb hatékonysága is hozzájárulhatott. *Magy Onkol* 66:94-99, 2022

Kulcsszavak: melanóma, epidemiológia, incidenciája, mortalitása, túlélés

Skin melanoma is not among malignancies with the highest incidences and mortalities worldwide; however, the observed constant increase in newly diagnosed cases is troublesome. According to the database of the Hungarian Cancer Registry, the number of newly reported cases doubled between 2001 and 2019, which is consistent with international data. Notwithstanding, within the same interval, Hungarian mortality did not change significantly according to the database of the Hungarian Statistical Office, which is in contrast to international trends. The increasing incidence together with unchanging mortality resulted in better survival rates and hence more favorable follow-up data in our country. Advancements in secondary prevention programs and better efficacy of modern therapeutic interventions in the last decade may have contributed to the observed improvement in the survival rates of Hungarian melanoma patients.

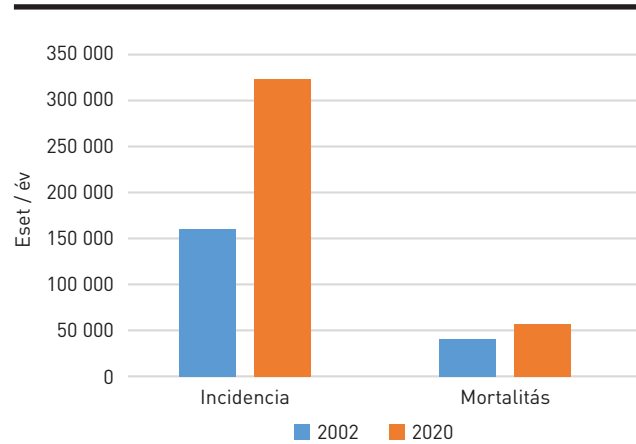
*Parrag P, Wéber A, Liskay G, Nagy P, Kásler M, Polgár C, Kenessey I. Hungarian situation of melanoma incidence and mortality in the first two decades of 21st century. *Magy Onkol* 66:94-99, 2022*

Keywords: melanoma, epidemiology, incidence, mortality, survival

BEVEZETÉS

Az Egészségügyi Világszervezet Lyonban működő Nemzetközi Rákkutató Ügynöksége (WHO IARC) által működtetett GLOBOCAN projekt során megbecsült incidencia- és mortalitási adatokat tekintve a melanóma világszerte a 18. leggyakrabban előforduló, mortalitását tekintve pedig a 23. helyen álló malignus betegség, 324 635, illetve 57 043 esetszámmal (1) (1. táblázat). Annak ellenére, hogy a látottak alapján nem tartozik az „élmezőnyhöz”, fontos megemlíteni, hogy 2002 óta, tehát szűk két évtized alatt, az új esetszám mintegy duplájára, a halálozás pedig közel másfélszeresére nőtt (1. ábra)(2). Ez az emelkedés a többi daganattípushoz viszonyítva is kiugrónak számít.

A rosszindulatú daganatok hazai epidemiológiai helyzetét illetően a Nemzeti Rákregiszter jelentési alapon teszi közzé az incidencia értékeit, míg a halálozási statisztikát a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) végzi, a Halottvizsgálati Bizonyítványok feldolgozásával (3). Ez azt jelenti, hogy míg a Rákregiszter és a KSH populációalapon dolgozik, addig a GLOBOCAN által közzétett adatbázisban Magyarországra vonatkozóan becsült értékek szerepelnek (4–6). A valós adatokra épülő adatbázis folyamatos tisztítást igényel, emiatt a betegsége-



1. ÁBRA. A melanóma világszerte becsült incidenciája és mortalitása 2002-ben és 2020-ban (forrás: GLOBOCAN)

giszterekre vonatkozó nemzetközi ajánlásoknak megfelelően a közzététellel legalább két évet várni kell, vagyis kevésbé naprakész. Ezzel szemben a lejelentett esetek alapján végzett

1. TÁBLÁZAT. A leggyakoribb rosszindulatú daganatok becsült incidencia- és mortalitási esetszáma, a sorrenddel (forrás: GLOBOCAN)

Név (BNO-kód)	Incidencia	Incidenciasorrend	Mortalitás	Mortalitási sorrend
Emlő (C50)	2 261 419	1	684 996	4
Tüdő (C33–34)	2 206 771	2	1 796 144	1
Prosztata (C61)	1 414 259	3	375 304	8
Vastagbél (C18–19)	1 148 515	4	576 858	5
Gyomor (C16)	1 089 103	5	768 793	3
Máj (C22)	905 677	6	830 180	2
Végbél (C20–21)	732 210	7	339 022	10
Méhnyak (C53)	604 127	8	341 831	9
Nyelőcső (C15)	604 100	9	544 076	6
Pajzsmirigy (C73)	586 202	10	43 646	25
Húgyhólyag (C67)	573 278	11	212 536	14
Non-Hodgkin-límfóma (C81–85)	544 352	12	259 793	12
Hasnyálmirigy (C25)	495 773	13	466 003	7
Leukémia (C90–95)	474 519	14	311 594	11
Vese (C64)	431 288	15	179 368	16
Méhtest (C54–55)	417 367	16	97 370	20
Ajak, szájüreg (C00–14)	377 713	17	177 757	17
Melanóma (bőr) (C43)	324 635	18	57 043	23
Petefészek (C56)	313 959	19	207 252	15
Agy, központi idegrendszer (C71)	308 102	20	251 329	13

összesítés megbízhatóbb mérőszámokat eredményezhet, viszont egyrészt jóval munkaigényesebb, másrészt pontosságát nagymértékben meghatározza a bemenő adatok minősége és megbízhatósága. Ez utóbbi tény felveti az adatrögzítést végző orvosok és az adminisztratív személyzet felelősségét.

A jelen tanulmány célja, hogy az olvasó áttekintést kapjon a melanóma hazai epidemiológiai helyzetét illetően, fókuszálva az elmúlt két évtized trendjeire, vizsgálva az új esetek előfordulását, a halálozást, illetve a túlélés változásait. Munkánk során a Rákregiszterre és a KSH halálozási adatbázisára támaszkodtunk.

ANYAG ÉS MÓDSZER

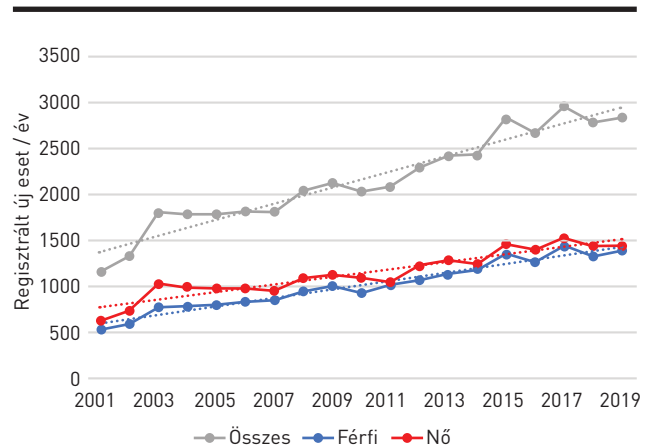
A Rákregiszter működési keretét a 49/2018. (XII. 28.) EMMI-rendelet határozza meg. A rosszindulatú daganatos esetek, és ezen belül a melanóma gyűjtése TAJ (Társadalombiztosítási Azonosító Jel) alapon történik. Vizsgálatainkhoz leválogattuk a Betegségek Nemzetközi Osztályozásának (BNO) 10. revíziója alapján a C43-as (melanóma) kódcsoporttal rögzített eseteket, amelyeket felfedezési év alapján nemi és korcsoportos bontásban elemeztünk a 2001 és 2019 közötti időszakban. A Központi Statisztikai Hivatal aggregált formában, hasonló csoportbontásban teszi közzé mortalitási statisztikáit, melyből szintén a C43-as BNO-t vizsgáltuk, ugyanabban az időintervallumban [5]. A regisztrált esetszámokat nyers, illetve 100 ezer főre vetítve, korra standardizált formában is bemutatjuk. Ez utóbbihoz referenciaként a 2013-as európai standard populáció szolgált kiindulópontként [7], illetve a magyar korcsoportos eloszlásnál a KSH adott évre vonatkozó évközepe populációs értékeit vettük alapul. Az éves értékekből mortalitás-incidencia arányt (MIR) is számoltunk [8]. A trendek kiértékelésénél Spearman-féle rangkorrelációt alkalmaztunk.

A túlélési vizsgálatoknál a 2001–2005, a 2011–2015, és a 2018–2019 közötti időszakban felfedezett betegeket hasonlítottuk össze. A felfedezés és a halálozás (komplett esemény), illetve utolsó orvos-beteg találkozás (cenzorált esemény) között eltelt időt fejeztük ki hónapokban, és ábráztuk a Kaplan–Meier-módszer segítségével. A halál bekövetkeztének ténye és dátuma két forrásból került a Rákregiszterbe: egyrészt közvetlenül a halált megállapító egészségügyi intézmény jelentéséből, másrészt a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) TAJ-összegző jelentéseiből. A NEAK és a Rákregiszter közötti rendszeres adatátadást a 49/2018. (XII. 28.) EMMI-rendelet szabályozza. A szignifikancia megítéléséhez log-rank tesztet használtunk, Bonferroni-korrekcióval kiegészítve. Tekintve, hogy a melanómaellátás hatékonyságának változásaira fókuszáltunk, csak azokat a beteget vontuk be, akiknek egyéb rosszindulatú tumora nem volt rögzítve, illetve értékelhető utánkövetési időszak állt rendelkezésre (legalább egy hónap, legalább két jelentés egy éven belül).

A statisztikai elemzésekhez IBM SPSS Statistics v24.0.0 (Armonk, NY, USA), Stata 13 (College Station, TX, USA), RStudio 4.1.2, valamint PAST v1.86b szoftvert használtunk [9, 10]. Szignifikánsnak a 0,05 alatti p-értékeket tekintettük.

EREDMÉNYEK

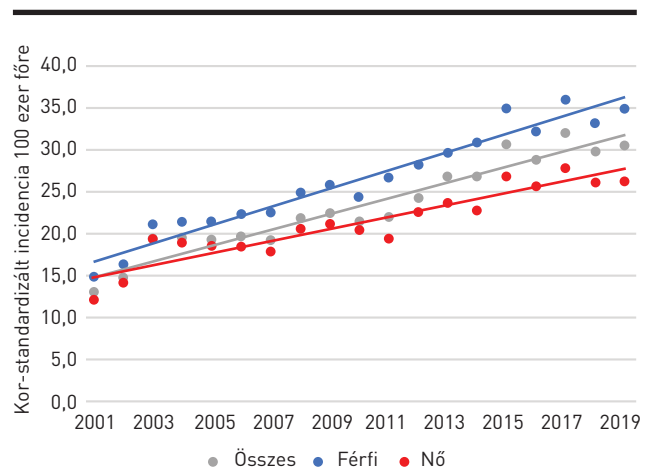
A Rákregiszter adatbázisa alapján 2019-ben az új esetszámokat tekintve a melanóma a 9. leggyakoribb rosszindulatú daganat volt Magyarországon, az utóbbi évek új esetszámai megközelítették a 3000-et (2. ábra). A gyakoriság nők körében



2. ÁBRA. A melanóma éves incidenciája Magyarországon a 2001–2019 közötti időszakban, a trendvonalakkal, a Nemzeti Rákregiszter adatbázisa alapján

kissé magasabbnak bizonyult, azonban, összhangban a nemzetközi trendekkel, az esetszám két évtized alatt mindkét nemnél mintegy megduplázódott ($p < 0,001$; $R > 0,9$).

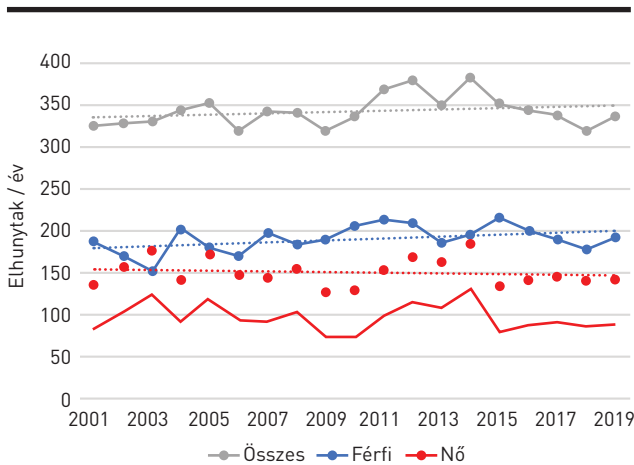
Az adatokat a referenciapopulációra (ESP2013) standardizálva, a népesség korösszetételének változását figyelembe véve a 100 ezer főre vetített emelkedés még mindig szignifikánsnak mutatkozott (3. ábra). Meg kell jegyezni, hogy így vizsgálva a férfi-női eloszlás megfordul, tehát a férfiakat



3. ÁBRA. 100 ezer főre vetített standardizált új melanóma-esetszámok évente a 2001–2019 közötti időszakban, a trendvonalakkal, a Nemzeti Rákregiszter adatbázisa alapján [referencia: ESP2013]

valamivel nagyobb arányban érinti a betegség. A nyers esetszámokhoz hasonlóan korra standardizálva is egyértelműen növekvő tendenciát tapasztaltunk ($p < 0,001$; $R > 0,9$).

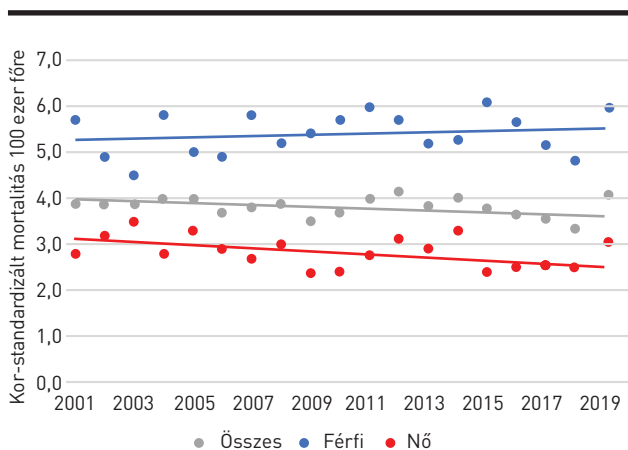
A halálozást tekintve a hazai évi 300–400 közötti esetszám alapján a melanóma nincs a 10 legmagasabb mortalitású daganat között, és az esetszám két évtized alatt nem is változott számottevően (4. ábra). A mortalitásnál már a nyers



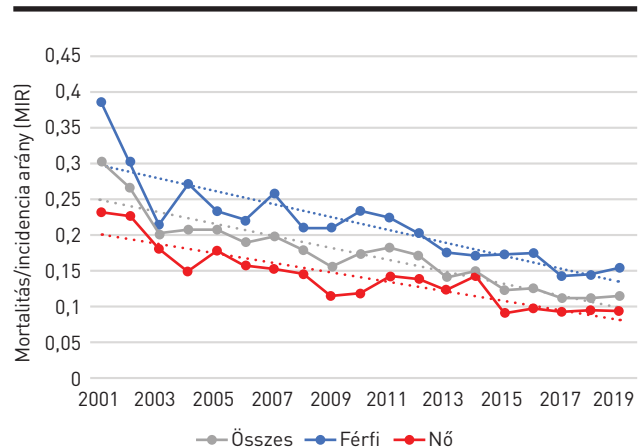
4. ÁBRA. A melanóma éves mortalitása Magyarországon a 2001–2019 közötti időszakban, a trendvonalakkal (forrás: Központi Statisztikai Hivatal)

esetszámok esetén is férfiúi túlsúly tapasztalható, mely a standardizációt követően még kifejezettebbnek adódott (5. ábra). Mindazonáltal, akár a nyers, akár a standardizált esetszámokat vesszük, a vizsgált két évtizedes időszakban számottevő változás nem mutatkozott ($p > 0,05$).

A MIR széles körben elfogadott mutató a daganatos túlélés becslésére. A vizsgált időszakban a nyers esetszámokból



5. ÁBRA. A melanóma 100 ezer főre standardizált mortalitási esetszámai Magyarországon a 2001–2019 közötti időszakban, a trendvonalakkal (forrás: Központi Statisztikai Hivatal, referencia: ESP2013)



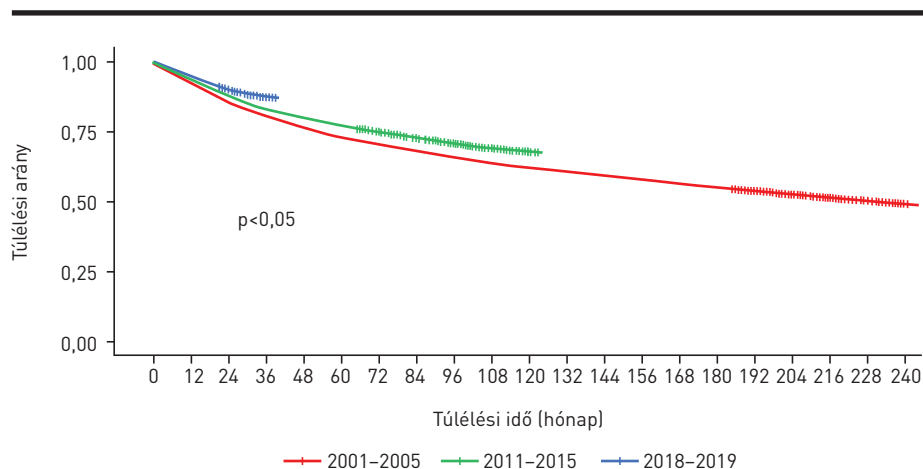
6. ÁBRA. A mortalitás/incidencia hányad változása melanóma esetén, a nyers esetszámok alapján Magyarországon a 2001–2019 közötti időszakban, a trendvonalakkal (forrás: Nemzeti Rákregiszter és Központi Statisztikai Hivatal)

számított mortalitás/incidencia hányad együttesen, illetve nem szerinti bontásban is szignifikáns csökkenést mutatott ($p < 0,05$; $R < -0,9$), vagyis a diagnosztizált betegek túlélése javult (6. ábra).

Mindazonáltal, a MIR-nél megbízhatóbb információt ad a túlélés közvetlen elemzése. Ehhez a 2001–2005, a 2011–2015 és a 2018–2019 közötti eseteket vizsgáltuk, melyek az onkológiai terápia szempontjából alapvetően más időszaknak minősülnek: míg az első időszakban csak a hagyományos kezelési módszerek voltak elérhetőek, addig a második időszakban már széles körben használták a genetikai profil alapján célzott terápiás szereket, a harmadik időszakban pedig az immunterápia is teret nyert (11). A kizárási feltételek alkalmazását követően az első időszakban 4930, a másodikban 7476, míg a harmadikban 3636 eset maradt. A Kaplan–Meier-görbéken jól látható, hogy a melanóma a viszonylag kedvezőbb túlélésű malignitások közé tartozik, ezen felül megállapítottuk, hogy a referencia-időszakhoz (2001–2005) képest mind 2011 és 2015, mind 2018 és 2019 között egyre javult a kimenetel (7. ábra).

MEGBESZÉLÉS

Nemzetközi összevetésben a magyarországi onkológiai betegségek aránya kiemelten magasnak számít: az európai országokat tekintve a 100 ezer főre lebontott standardizált incidenciánálunk a negyedik legmagasabb, míg a mortalitás a második legmagasabb – az utóbbi években ebben a mutatóban Szerbia került elénk (6). Ezzel szemben a melanóma incidenciáját és mortalitását tekintve Magyarország az európai rangsor középmezőnyében foglal helyet, tehát a többi malignus entitáshoz viszonyítva kevésbé súlyos közegészségügyi problémának számít (12). Mindazonáltal, az elmúlt két évtizedben tapasztalt incidencianövekedés hazánkban is aggodalomra ad okot.



7. ÁBRA. A hazai melanómás betegek teljes túlélésének változása a 2001–2005, a 2011–2015 és a 2018–2019 közötti időszakban a Nemzeti Rákregiszter adatbázisa alapján

A bőr melanómás megbetegedésének fő kockázati tényezői között az UV-sugárzásnak van a legfontosabb szerepe: a túlzásba vitt napozás, a leégés, a mértéktelen szoláriumhasználat mind-mind növelik a melanóma kialakulásának kockázatát (13). A több évtizede zajló környezetváltozás egyik eredménye a globálisan fokozódó UV-sugárzás, ami biztosan közrejátszik az esetszámok drasztikus növekedésében. További kockázatot jelent a világos bőrszín, valamint az anyajegyek nagy száma, atípusos névuszok jelenléte, illetve egyes örökölt genetikai faktorok megléte (14, 15). A bőrmelanóma magyarországi incidenciájának változása teljes mértékben igazodik a nemzetközi trendekhez: hosszabb távon egyértelmű a növekedés, ami a primer prevenció sikertelenségét jelzi.

Azonban a világszerte tapasztaltakkal szemben a melanóma hazai mortalitása két évtized alatt nem változott számottevően, ami az egyre javuló túlélési adatokban nyilvánul meg. A MIR időbeli változásai jól jelzik a betegség várható kimenetelének tendenciáját. Mivel melanóma esetén a hazai mortalitás stagnált, az incidencia pedig folyamatos növekedést mutat, a MIR időben egyre csökken, vagyis az új betegek egyre kisebb hányada hal meg, egyre jobb a várható túlélés. A közvetlen túlélési elemzéseink szintén ezt a hipotézist erősítették, ám bár ezek értékéből némiképp levon, hogy nem vette figyelembe, hogy a halál melanómaspecifikusan, vagy attól függetlenül következett-e be. Eredményeink összecsengenek Liszky és munkatársainak vizsgálataival, akik a NEAK finanszírozási adatbázisának elemzésével arra világítottak rá, hogy a melanómás betegek felfedezéskori átlagéletkora 2011 és 2019 között statisztikailag változatlan volt, azonban a halálozáskori életkor ebben az időszakban 70-ről 76 évre növekedett (12). Vagyis a jobb túlélés miatt a betegek tovább éltek, és egyre idősebben haltak meg.

A tapasztalt túlélési előny alapvetően két tényezőre vezethető vissza. Egyrészt a szekunder prevenció erősödése (például intenzív szűrőkampányok) miatt a melanómás bete-

geket egyre alacsonyabb stádiumban fedezik fel. Ezt látszik alátámasztani az Országos Onkológiai Intézet saját beteganyagának vizsgálata, miszerint a felfedezési év előrehaladtával tendenciózusan csökken a Breslow-féle tumorvastagság, mely melanóma esetén még mindig a legfontosabb prognosztikai faktor (16, 17). Vagyis minél korábbi stádiumban sikerül felfedezni a betegséget, annál nagyobb az esélye a kuratív sebészi ellátásnak és a beteg komplett gyógyulásának.

Másrészt ki kell emelni az onkológia területén bekövetkezett forradalmi változásokat. Két évtizeddel ezelőtt a melanómánál csupán limitált kezelési lehetőségek álltak rendelkezésre: gyakorlatilag kizárólag a korai felfedezés melletti komplett reszekciótól lehetett gyógyulást várni. Az áttétes esetek ellátása nehézkes volt, mivel a melanóma rezisztens a hagyományos kemo- és sugárterápiával szemben, az immunrendszer működését stimuláló szerek (interferon, interleukin) sem hoztak áttörést. Ezen a helyzeten változtatott előbb a célzott terápiás szerek, majd az immunterápia megjelenése, mely módszereket előrehaladott eseteknél alkalmazták. A magyarországi melanómák mintegy 45 százaléka BRAF-mutációt hordoz, melyre az első célzott szer a vemurafenib volt (18–20). A gyógyszer hazai törzskönyvezése 2012-ben történt meg, és összhangban a nemzetközi adatokkal, nálunk is túlélési előnyt jelentett (21). A rezisztencia kezelésére, a hatásfok növelésére később BRAF+MEK inhibitor kombinációkkal próbálkoztak (22, 23). Mindazonáltal, ezen módszerek csak bizonyos molekuláris altípusoknál jöhettek szóba, tehát NRAS-mutáns (Magyarországon ~20%), KIT-mutáns (~15%), illetve mindhárom génre (BRAF/NRAS/KIT) vad típusú (~20%) melanómákban nincs törzskönyvezett célzott terápia; emellett folyamatos problémát jelentett a rezisztenciamutációk kialakulása is (19, 24).

A daganatellenes stratégia következő lépcsőjét az immunterápia, az úgynevezett immunellenőrzőpont-gátlók (pl. pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab) bevezetése jelentette

(25–27). Ezek az antitest-típusú gyógyszerek a daganat által gátolt T-sejteket reaktiválják, ezáltal helyreállítva a daganatellenes immunválaszt, végeredményben pedig javítják a túlélést. Ezen az elven működő gyógyszerek alkalmazása a 2010-es évek közepére, végére tehető. Összhangban a klinikai vizsgálatokkal, a melanómás betegek kiterjedő, populációsintű túlélési vizsgálataink szépen demonstrálják az onkológia fenti két fejlődési szakaszát a 2001 és 2005 közötti, effektív terápiát nélkülöző referencia-időszakhoz képest (21, 28, 29). A kedvezően alakuló túlélési adatok mellett azonban meg kell jegyezni, hogy a legjobb kimenetel továbbra is a korai felismeréstől és sebészeti beavatkozástól várható, statisztikai

adatok szerint áttétes esetekben a komplett remisszió csupán 10 százalék (30).

Összefoglalva, a nemzetközi trendekkel összhangban a melanóma hazai incidenciája drasztikus növekedést mutat. Ezzel szemben a magyarországi mortalitás két évtized alatt nem változott számottevően, holott világszerte romlott. A két hatás eredőjeként a melanómás betegek hazai túlélése javult, melyhez hozzájárul a betegség egyre alacsonyabb felfedezési stádiuma, illetve az alkalmazott kezelési módszerek növekvő hatékonysága. Mindazonáltal, elemzéseink ez utóbbi két tényező kedvezőbb túlélésben betöltött szerepét élesen nem választották szét.

IRODALOM

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 71:209–249, 2021
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55:74–108, 2005
- Kásler M, Ottó Sz, Kenessey I. A rákmorbiditás és -mortalitás jelenlegi helyzete a Nemzeti Rákregiszter tükrében. *Orv Hetil* 158:84–89, 2017
- <http://stat.nrr.hu/>, Országos Onkológiai Intézet, Nemzeti Rákregiszter és Biostatistikai Központ, 2021
- <https://www.ksh.hu/>, Központi Statisztikai Hivatal, 2021
- <https://gco.iarc.fr/today/home>. Cancer Today, International Agency for Research on Cancer, 2021
- Pace M, Lanzieri G, Glickman M, et al. Revision of the European Standard Population - Report of Eurostat's task force, Eurostat, 2013
- Parkin DM, Bray F. Evaluation of data quality in the cancer registry: principles and methods Part II. Completeness. *Eur J Cancer* 45:756–764, 2009
- <https://www.r-project.org/>, „R: The R Project for Statistical Computing”, 2021
- Hammer O, Harper DAT, Ryan PD. PAST: Paleontological Statistics software package for education and data analysis. 4:9, 2001
- Tímár J, Ladányi A. A daganatok immunterápiájának prediktív markerei, a PD-L1-meghatározás gyakorlati kérdései. *Magy Onkol* 61:158–166, 2017
- Liszky G, Kiss Z, Gyulai R, et al. Changing trends in melanoma incidence and decreasing melanoma mortality in Hungary between 2011 and 2019: A nationwide epidemiological study. *Front Oncol* 10:612459, 2020
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 41:45–60, 2005
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 41:28–44, 2005
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 41:2040–2059, 2005
- Balatoni T, Liszkay G, Miklós Z, et al. A melanoma malignum epidemiológiája. Klinikai tapasztalatok az Országos Onkológiai Intézetben. *Orv Hetil* 152:1000–1006, 2011
- Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 172:902–908, 1970
- 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
- Doma V, Barbai T, Beleaua MA, et al. KIT mutation incidence and pattern of melanoma in Central Europe. *Pathol Oncol Res* 26:17–22, 2020
- 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
- Czirbesz K, Gorka E, Balatoni T, et al. Efficacy of vemurafenib treatment in 43 metastatic melanoma patients with BRAF mutation. Single-institute retrospective analysis, early real-life survival data. *Pathol Oncol Res* 25:45–50, 2019
- Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 371:1867–1876, 2014
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 372:30–39, 2015
- Liszky G, Mátrai Z, Czirbesz K, et al. Predictive and prognostic value of BRAF and NRAS mutation of 159 sentinel lymph node cases in melanoma – A retrospective single-institute study. *Cancers (Basel)* 13:3302, 2021
- Raedler LA. Keytruda (pembrolizumab): First PD-1 inhibitor approved for previously treated unresectable or metastatic melanoma. *Am Health Drug Benefits* 8:96–100, 2015
- Raedler LA. Opdivo (nivolumab): Second PD-1 inhibitor receives FDA approval for unresectable or metastatic melanoma. *Am Health Drug Benefits* 8:180–183, 2015
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 381:1535–1546, 2019
- Gorka E, Fabó D, Gézsi A, et al. Dabrafenib therapy in 30 patients with melanoma metastatic to the brain: a single-centre controlled retrospective study in Hungary. *Pathol Oncol Res* 24:401–406, 2018
- 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
- Vukadin S, Khaznadar F, Kizivat T, et al. Molecular mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors in melanoma treatment: an update. *Biomedicine* 9:835, 2021