

Néhány aktuális kérdés melanómában

LISZKAY GABRIELLA^{1,2}, BALATONI TÍMEA^{1,2}

Országos Onkológiai Intézet, ¹Onkodermatológiai Osztály, ²Nemzeti Tumorbíológiai Laboratórium, Budapest

Levezetési cím:

Prof. Dr. Liszkay Gabriella med. habil., PhD, Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9., e-mail: gabriella.liszkay@oncol.hu

Közlésre érkezett:

2022. május 13.

Elfogadva:

2022. május 28.

A szinte terápiarezisztens előrehaladott melanóma kezelésében megvalósult alapvető változások jelentős előrelépést hoztak a melanómában szenvedők betegségkimenetelében, a CheckMate 067 tanulmány szerint akár 6 éves medián túlélés is elérhető. Guideline-ok alapján a terápia evidenciák szerint került alkalmazásra, azonban vannak megválaszolatásra váró kérdések. A teljesség igénye nélkül ezek közül a BRAF-mutáns melanóma kezeléséről, a PD-L1 ligandum meghatározásának szerepéről, a progressziót követő terápia folytatásáról és a szentinelnyirokcsomó-biopszia aktuális helyzetéről kívánunk a gyakorlatban felhasználható összefoglalást adni. *Magy Onkol* 66:134-139, 2022

Kulcsszavak: melanóma, BRAF, PD-L1, SLNB, oligoprogresszió

The development of the therapy of advanced melanoma resulted in significant improvement of disease outcome; over 6 years of median survival was reached in the CheckMate 067 study. The new therapeutic modalities are already implemented in the clinical practice according to the current guidelines, however some diagnostic and therapeutic questions are still unresolved. We aimed to highlight the topic of therapeutic options for BRAF mutated melanomas, the role of PD-L1 ligand examination, the adequate therapy of oligoprogression, and the current indication of sentinel lymph node biopsy.

*Liszkay G, Balatoni T. Actual points of melanoma management. *Magy Onkol* 66:134-139, 2022*

Keywords: melanoma, BRAF, PD-L1, SLNB, oligoprogression

BEVEZETÉS

A szinte terápiarezisztens előrehaladott melanóma kezelésében megvalósult alapvető változások jelentős előrelépést hoztak a melanómában szenvedők betegségkimenetelében, a CheckMate 067 tanulmány szerint akár 6 éves medián túlélés is elérhető.

Az új terápiák nemzetközi ajánlásoknak megfelelően jól definiáltak, evidenciák alapján kerültek be a klinikai gyakorlatba, azonban egyes diagnosztikus és terápiás kérdésekre nincsenek vagy csak részben vannak egyértelmű válaszok. A teljesség igénye nélkül ezen nyitott kérdések közül a BRAF-mutáns melanóma kezeléséről, a PD-L1 ligandum meghatározásának szerepéről, a progressziót követő terápia folytatásáról és a szentinelnyirokcsomó-biopszia aktuális helyzetéről kívánunk a gyakorlatban felhasználható összefoglalást adni.

BRAF-MUTÁNS MELANÓMA KEZELÉSE

Célzott terápia

A BRAF-pozitivitás melanómában mintegy 50%. A mutáns BRAF-kináz a mitogénaktivált proteinkináz (MAPK) jelátviteli úton kontrollálatlan tumorsejt-proliferációt okoz. A mutáció jelentéte a BRAF-inhibitorok, illetve a kombinált BRAF+MEK gátló terápia hatékonyságának legfontosabb prediktora.

Az első BRAF-kináz-inhibitor, a vemurafenib 2011-ben került befogadásra [1, 2], 2013-ban ezt követte a dabrafenib megjelenése. Mindkét gyógyszerre jellemző a gyors terápiás hatás, az elérhető medián progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) ugyanakkor nem több 5–6 hónapnál.

A legtöbb betegnél mellékhatás is fellép, vemurafenibnél leggyakoribb a fotoszenzitivitás és a bőrkiütés, dabrafenibnél pedig a láz. Megemlítendő, hogy szekunder bőrtumorok, sőt szekunder melanóma is előfordulhat BRAF-inhibitor-terápia mellett, ezekben az esetekben jellemzően NRAS-pozitivitás mutatható ki. A korai rezisztenciát késleltető kombináció a BRAF+MEK inhibitor terápia, ennek bevezetésére 2015-ben került sor. Három kombináció, a vemurafenib+kobimetinib (V+C), a dabrafenib+trametinib (D+T), és az enkorafenib+bimimetinib (E+B) került törzskönyvezésre. Az első két kombinációval mintegy 12 hónapos PFS érhető el, a teljes túlélés (overall survival, OS) pedig meghaladja a 2 évet [3–6].

A mellékhatások előfordulásának gyakorisága alig nagyobb, mint BRAF-gátló monoterápiánál, de spektrumuk különböző, igen gyakori a centrális szerózus retinopátia, a májenzimeltérések, a kreatininszint-emelkedés, bőrkiütések, fotoszenzitivitás és láz mellett. Szekunder bőrtumorok viszont jóval ritkábban jelentkeznek.

A legjobb hatékonyságú és mellékhatások szempontjából is legkedvezőbbnek bizonyult kombináció az E+B 14,9 hónapos medián PFS- és 33,6 hónapos OS-értékkel; sajnálatos módon azonban ez a terápiás kombináció Magyarországon csak egyedi méltányosság alapján, külön engedéllyel igényelhető [7, 8].

Bár a célzott terápia szinte azonnali terápiás választ eredményez, és nem gyakori a primer rezisztencia, a betegek többségénél számolni kell a szekunder rezisztencia kialakulásával, aminek leküzdését intenzív kísérletes és klinikai kutatások célozzák külföldön és Magyarországon egyaránt [9].

Immunterápia

BRAF-mutáns melanómában is alkalmazható immunterápia a célzott terápia mellett. Az elsőként megjelent és az FDA által törzskönyvezett gyógyszer az ipilimumab volt (anti-CTLA-4: anti-citotoxikus T-limocita antigén 4), ami jelenleg már másodvonalba szorult; bár a terápiás válaszarány csak mintegy 10%, a kezelésre reagáló betegeknél 3 éves platóval hosszú túlélés érhető el [10], gyakran fellépő autoimmun mellékhatások mellett.

2015-ben két újabb checkpoint- (immunellenőrzési pont) gátló, az anti-PD-1 (programozott sejthalál 1) hatásmechanizmussal működő pembrolizumab és nivolumab bővítette a melanóma immunterápiájának lehetőségeit. A terápiás válaszarány mintegy 40%, az autoimmun mellékhatások pedig kevésbé súlyosak, mint azok, amiket az ipilimumab mellett észleltek.

Az anti-CTLA-4+anti-PD-1 kombináció a CheckMate 067 klinikai vizsgálatban került tesztelésre [11], a vizsgálatban az egyik karon ipilimumabot, a másikon nivolumabot, a harmadikon pedig ipilimumab-nivolumab kombinációt kaptak a betegek. A legfrissebb eredményeknek megfelelően [12], 6,5 éves minimum követési idővel 72,1 hónapos a medián túlélés a kombinációs karon, ami a leghosszabb túlélési idő melanóma III-as fázisú vizsgálatában. Nivolumabnál 36,9 hónapos, ipilimumabnál pedig 19,9 hónapos volt a medián teljes túlélés. Hosszan tartó klinikai előny jelentkezett a BRAF-mutáns alcsoportban is, a kombinált karon a BRAF-mutáció a betegek közel 30%-ánál fordult elő (102/314). A Grade 3-4 autoimmun mellékhatások aránya kombinációban mintegy 60% volt.

Az immunkombináció cerebrális metasztázisban is kipróbálásra került, szelektált jó prognózisú betegcsoportban 46%-os 5 éves intrakraniális progressziótól mentes túlélést értek el [13].

Az immunterápia célzott kezeléssel is kombinálható, 2020 júliusában került FDA-befogadásra a BRAF-pozitív melanómában, újabb terápiás lehetőséget adva a V+C+atezolizumab (anti-PD-L1) kombináció, ami a törzskönyvezési vizsgálat szerint 15 hónapos PFS-t eredményez, a vizsgálatban eredményesebbnek bizonyult, mint a V+C célzott terápiás kombináció [14].

Terápiás sorrend – klinikai vizsgálatok

Az optimális terápiás sorrend (target vs. immun) megállapítását klinikai vizsgálatokban elemzik (clinicaltrials.gov, NCT02631447 SECOMBIT, NCT02224781 DREAMseq, NCT02902029). A SECOMBIT vizsgálatban három karra randomizálták a betegeket. Az A karon E+B kezelést kaptak progresszióig, majd ipilimumab+nivolumab terápiára váltottak,

amit szintén progresszióig alkalmaztak. A B karon ipilimumab+nivolumab kombinációt állítottak be progresszióig, amit E+B kezelés követett ugyancsak progresszióig. A C karon 8 hétig adtak E+B kezelést, 8 hét után ipilimumab+nivolumab került alkalmazásra, amit a betegség progressziójáig folytattak, ekkor E+B kezelés következett progresszióig. A terápiás választ, annak tartamát és a túlélések vizsgálatát tűzték ki célul, az elsődleges végpont az OS megállapítása volt. A B és C karokon a terápiás válaszban különbséget találtak, azonban túlélési különbség nem igazolódott a három kar betegei között.

A DREAMseq vizsgálatban a csaknem 70%-ban jó állapotú (ECOG 0), BRAF-pozitív betegeket két karra, az egyik karon ipilimumab+nivolumab kombinációs terápiára, a másik karon D+T kezelésre randomizálták, progresszió esetén pedig a másik karon alkalmazott terápiára váltottak. A túlélést két évnél értékelve az eredmény kedvezőbb volt az ipilimumab+nivolumab első vonalbeli terápiánál, viszont a rossz prognózisú betegeknél a terápia korai időszakában (<10 hónap) az eredmények rosszabbak voltak az immunterápiánál, mint a célzott terápiás karon.

Összefoglalva, BRAF-pozitív melanómában szélesebb a terápiás paletta, mint BRAF-negatív esetben, ugyanis célzott és immunterápia is alkalmazható. Célzott terápiánál prompt terápiás válasz várható, azonban rezisztencia kialakulásával kell számolni. Immunterápiánál optimális esetben hosszú túlélés érhető el, azonban nagy tumorterhelés és rossz prognosztikus paraméterek esetében az első vonalban megkezdett immunterápia kockázatos, amit a DREAMseq vizsgálat eredményei is alátámasztanak.

A PD-L1-MEGHATÁROZÁS SZEREPE MELANÓMÁBAN

A tumor-T-limfocita kölcsönhatást, a tumorválaszban betöltött kulcsfontosságú folyamatot számos receptor és ligandum határozza meg. A tumor elpusztítására irányuló immunválasz mellett másfajta kölcsönhatások is vannak, amelyek következtében a tumorelles hatás károsodik, és a daganat ahelyett, hogy elpusztulna, progrediálni fog. Az immunellenőrzési pontok felismerése hatékony terápiákhoz vezetett. A T-limfocitákon kifejeződő CTLA-4 és PD-1 receptor a legfontosabb immunterápiás célpontok. A PD-1 receptor és ligandumának kapcsolódása azt eredményezi, hogy a T-limfociták inaktívvá válnak. A sejtfelszíni PD-1 jelenléte és a PD-1–PD-L1 kapcsolat megakadályozza autoimmun folyamatok létrejöttét, ugyanakkor blokkolja a daganatellenes immunválaszt is. Ezt a blokkoló mechanizmust oldja fel az anti-PD-1/PD-L1 terápia, amit először a tradicionálisan immunogén tumornak tartott melanómában teszteltek, majd törzskönyveztek. A melanóma után más tumorokban, egyebek között tüdődaganatban, uroteliális rákban, fej-nyaki laphámrákban, bőrtumorokban, Hodgkin-limfómában és vesedaganatban is sikerrel alkalmazásra került az anti-PD-1/PD-L1 terápia. A klinikai vizsgálatok során, ahol a gyógyszerek hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálták, a PD-L1

ligandum expressziójának meghatározását is elvégezték a terápia hatékonyságának előrejelzésére.

A daganatokat ebből a szempontból három csoportba sorolták [15]:

1. Nincs összefüggés a PD-L1-expresszió és a hatékonyság között, ezért nem előírás a ligandum meghatározása.
2. Valamennyi betegnél, PD-L1-expressziótól függetlenül hatékony lehet a kezelés, azonban ligandummeghatározással alcsoportok mutathatók ki hatékonyság szempontjából.
3. Egyértelmű az összefüggés a ligandumpozitivitás és a gyógyszer hatékonysága között.

A PD-L1-expresszió *in vitro* diagnosztikus módszer, négy különböző primer antitestet alkalmaztak, egy-egy teszt csak az adott daganat adott gyógyszerérzékenységének kimutatására alkalmas. A PD-L1 ligandum mind a daganatsejteken, mind a tumort övező immunsejteken (makrofágok, limfociták, granulociták) kifejeződhet. Vizsgálják a TPS értéket (tumor proportion score) és a CPS értéket is (combined positive score), ami a PD-L1-et expresszáló tumor- és immunsejtek összegét a tumorsejtszámhoz viszonyítva százalékban adja meg.

Melanómában a ligandummeghatározás nem előírás, tekintettel arra, hogy az immunterápia ligandumexpressziótól függetlenül valamennyi betegnél hatékony lehet. A terápia hatékonyságát előrejelezheti a tumor mutációs terhelése, a tumort infiltráló limfociták jelenléte, valamint olyan klinikai markerek, mint a tumorterhelés, az LDH-szint, a beteg ECOG-státusza [16].

A gyakorlatban a ligandummeghatározásnak a PD-1-blokkoló terápia és az immunkombináció optimális megválasztása esetén lehet szerepe melanómában. A CheckMate 067 vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy a PD-L1-pozitív betegeknél nincs túlélési különbség az anti-PD-1 monoterápia és az anti-PD-1 és az anti-CTLA-4 kombinációs kezelés között. A ligandumnegatív betegeknél a kombináció és a monoterápia is rosszabb túlélésekhez vezet, viszont ebben a betegcsoportban a kombinált immunterápia hatékonyabb, mint a monoterápia. Azoknál a betegeknél tehát, ahol nem kontraindikált a várhatóan G3-4 fokozatú mellékhatásokkal járó kombinációs immunterápia, a ligandummeghatározás segíthet a terápiás döntésben. Hangsúlyozandó azonban, hogy ez a laboratóriumi paraméter csak egy faktor a multidiszciplináris onkoteam döntésének meghozatalában.

TERÁPIA PROGRESSZIÓT-OLIGOPROGRESSZIÓT KÖVETŐEN

A melanóma kezelésében a célzott és immunterápia is a betegség progressziójáig alkalmazható. Az immunterápia hatékonyságának kialakulásához legalább 9–12 hét szükséges, a kezelés kezdetekor fellépő új lézió megjelenése nem számít progressziónak, a 12. hétnél elvégzett státuszfelmérés során pedig, ha progrediáló betegséget észlelnek, akkor azt 4 hét múlva képpalkotó vizsgálattal le kell ellenőrizni, a terápia tehát növekvő tumortömeg mellett is folytatható – limitált

ideig. Ennek megfelelően a RECIST-kritériumoktól eltérő új képzőanyag-válaszkritériumokat dolgoztak ki immunterápiában: irRC (immune-related response criteria), irRECIST (immune-related response criteria in solid tumors), iRECIST (immune response evaluation criteria in solid tumors), imRECIST (immune-modified response evaluation criteria in solid tumors) (17). A progresszióknak ezt a többnyire csak immunterápiában észlelhető formáját pszeudoprogesszióknak nevezik, ami immunterápia mellett az esetek 4–10%-ában fordul elő. Egy 5588 beteget magába foglaló, 35 klinikai vizsgálatban értékelt adatok szerint a RECIST szerinti progresszív betegség esetében a betegek 4,6%-ánál találtak terápiás választ az immunterápia (anti-PD-1/anti-PD-L1) folytatása mellett (18).

A pszeudoprogessziótól különbözik az oligoprogesszív betegség, ami nem csak melanómára jellemző. Oligoprogesszió során csak néhány metasztatikus gócban alakul ki tumornövekedés, miközben egyéb lokalizációkban a szisztémás kezeléssel remissziót vagy legalábbis stabil betegséget érnek el (19).

A progresszióknak ezen formája immunterápiában és célzott terápiában is jelentkezhet. Az immunterápiánál leírt pszeudoprogesszió esetében lokális terápia nélkül is bekövetkezhet a progrediálni látszó tumoros manifesztum méretcsökkenése; oligoprogesszióban, különösen célzott terápiánál a növekvő elváltozás egyéb lokális terápiával történő ellátása válik szükségessé. A Combi-d (NCT01584648) és a Combi-v (NCT01597908) célzott terápiás vizsgálatokban lokális kezeléseket is alkalmaztak. A Combi-v vizsgálatban műtetre került sor 18%-ban, sugárkezelésre pedig 50-50%-ban (20).

Az oligometasztatikus melanómában a műtéti beavatkozások célja, hogy csökkentse a metasztázis által okozott tüneteket, illetve növelje a túlélést. Oligometasztázis műtéti általában sürgősségi indikációt képez agyi áttétek esetén. Egyéb lokalizációkban elvégzett műtét növelheti a túlélést, tüdőmetasztázis metasztazektómiája után az OS 20,5 hónap volt, szemben a műtét nélkül kezelt csoport 13 hónapjával (21, 22).

Melanómában viszonylag gyakori a vékonybél-metasztázis, ebben a lokalizációban részben ileusz elkerülésére végzik a metasztazektómiát, ahol a túlélési előny oligometasztázis esetében a legnagyobb.

A sugárterápia, sugársebészet szerepe oligoprogesszió esetében részletes tárgyalásra kerül külön számunk cikkében (Jánváry, Kispál). Sztereotaxiás beavatkozásra az esetek 70%-ában cerebrális metasztázis esetén kerül sor, de egyéb lokalizációkban is szerepe lehet. A sztereotaxiás radioterápia immunterápiával együtt alkalmazva számos szakirodalmi adat alapján növelheti a szisztémás immunterápia hatékonyságát ún. abszkopális mechanizmussal. Célzott terápiában viszont a gyógyszerek radioszenzitizáló hatása következtében növekedhet a mellékhatások aránya, ezért szinkron sugárkezelés csak a gyógyszeres terápia felfüggesztésével végezhető.

Hatékony lokális beavatkozás lehet után in-tranzit progresszió esetében melanómában a magas terápiás választ eredményező elektroterápia is.

Összegésképpen, szelektált betegcsoportban multidiszciplináris onkoteam a beteg és a tumoros disszemináció paramétereit figyelembe véve személyre szabottan, evidenciákkal alátámasztva dönthet az oligoprogesszív betegség terápiájában.

AZ ŐRSZEMNYIROKCSOMÓ-BIOPSZIA INDIKÁCIÓJÁNAK JELENLEGI SZEMPONTJAI

Az 1992-ben Morton által melanómában kidolgozott őrszemnyirokcsomó-műtéti technika segített megoldani a nyirokrégió ellátásának addig nem egységes kérdését. Ezáltal lehetővé vált, hogy szelektáltan, a szentinelnyirokcsomó-pozitív betegeknek végezzék el a nyirokrégió blokkdisszekcióját. Az AJCC (American Joint Committee on Cancer) 2002-es 6. kiadásába bekerült a szentinelnyirokcsomó-biopszia (SLNB), klinikailag nem detektálható nyirokcsomók esetében, mint a staging része (23).

A 2009-es 7. kiadást megelőző vizsgálat csaknem 40 000, I-II-III és IV-es stádiumban lévő beteg prognosztikus paramétereiben a Breslow-daganatvastagságot, a mitotikus aktivitást, a primer tumor kifeléyesedését és a nyirokcsomó-érintettséget találta a túlélést befolyásoló legfontosabb prognosztikus faktoroknak. Lényeges különbség a 2002-ben kiadott stádiumbeosztáshoz képest, hogy a pT1b csoportba az 1 mm-es vagy annál vékonyabb, de exulcerált és/vagy legalább 1/mm² mitózási számú tumorokat sorolták be. Az N stádiumbeosztásban a 0,2 mm-es alsó határú tumorméret eltűnt, akár egy tumorsejt megjelenése is N pozitív stádiumba sorolta a nyirokcsomót.

A TNM legújabb, 8. verziója 2017-ben került kiadásra (24). Ebben a pT1 stádiumot a 0,8 mm alatti, exulceráció nélküli tumorokban határozták meg; 0,8–1 mm vastagságú tumorok pedig akkor is pT1b csoportba kerültek, ha nem észlelhető exulceráció.

Az SLNB indikációja elvben követte a stádiumbeosztás változásait, a beavatkozást pT1b tumorkategóriától javasolták, de ez a gyakorlatban nem minden országban, sőt nem minden betegnél valósult meg maradéktalanul.

A komplettáló blokkdisszekció indikációja is megváltozott az idők során. Az utóbbi évekig őrszemnyirokcsomó-pozitivitás esetén, különösen az AJCC 7. verziójának időszakában komplettáló blokkdisszekció elvégzése volt az ajánlásoknak megfelelő gyakorlat. Prospektív, randomizált vizsgálatok folytak a blokkdisszekció klinikai értékének meghatározására.

A Multicentre Selective Lymphadenectomy I vizsgálatban (MSLT I) a besorolt 2001 betegnél a komplettáló blokkdisszekciós karon szignifikánsan jobb volt a betegségmentes túlélés összehasonlítva a csak őrszemnyirokcsomó-biopsziás kar betegeinek túlélésével. Intermediér daganatvastagságban a távoli metasztázistól mentes túlélést és a melanómaspecifikus túlélést is szignifikánsan növelte a komplettáló blokkdisszekció a kontrollkarhoz képest.

Az MSLT II vizsgálatban viszont [25] azt találták, hogy a komplettáló blokkdisszekció a betegségmentes túlélést ugyan szignifikánsan megnövelte ($p=0,05$), azonban a melanómaspecifikus túlélésben nem biztosított előnyt a betegek számára. A German Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG-SLT) III-as fázisú multicentrikus, randomizált klinikai vizsgálat azt állapította meg 1256 beteg medián 72 hónapos utánkövetésével, hogy a blokkdisszekció nem jelent előnyt a túlélés tekintetében [26].

Jelenleg az európai és amerikai ajánlásoknak megfelelően a komplettáló blokkdisszekció nem rutinszerűen javasolt eljárás. Sokszakmási onkológiai teamnek kell döntenie a beavatkozás elvégzéséről. Többek között figyelembe kell venni azokat a paramétereket is, amelyek megjósolhatják az őrszemnyirokcsomón túli nyirokcsomó-pozitivitást, így egyebek közt azt, hogy az 1 mm-es határ fölötti makrometastikus őrszemnyirokcsomóról van-e szó, ugyanis ez 50%-kal növeli a további nyirokcsomó-pozitivitás kockázatát [27, 28]. Vizsgálni kell az áttét lokalizációját (szubkapszuláris vagy parenhimális, ez utóbbi ritkább, de rosszabb prognózissal jár), a tumoros nyirokcsomónál észlelt tokáttörést és a pozitív őrszemnyirokcsomók számát is.

Amennyiben őrszemnyirokcsomó-pozitivitás igazolódik, a lokalizált melanóma stádiumbeosztás szerint III-as stádiumba sorolandó, innovatív adjuváns terápiák, anti-PD-1, BRAF-pozitivitás esetén BRAF+MEK inhibitor indikáltak.

Primer reszekált melanóma esetén jelenleg Európában még nincs befogadott adjuváns kezelés. A nivolumabot a Check-Mate 238 III-as fázisú vizsgálatban IIIb, IIIc vagy IV-es stádiumú tumormentes betegeknek tesztelték (AJCC 7. ver. szerinti stádiumbeosztás) [29], a pembrolizumabot pedig IIIa (>1 mm metasztázis esetében), IIIb, IIIc stádiumú betegnél a Keynote-054 vizsgálatban [30]. A Combi-AD vizsgálatban szintén 1 mm-nél vastagabb, szövettani vizsgálattal kimutatott nyirokcsomó-metasztázis esetében IIIa, IIIb, IIIc stádiumú betegeknek próbálták ki III-as fázisú vizsgálatban pozitív eredménnyel a dabrafenib+trametinib terápiát [31]. Mindhárom adjuváns terápia III-as (a nivolumab III-IV-es) stádiumú, tumormentes betegeknek került törzskönyvezésre.

Összefoglalva, az idők során az SLNB indikációja az AJCC-stádiumbeosztáshoz is igazodva változott, a komplettáló blokkdisszekció jelentősége tanulmányok eredményeinek megfelelően visszaszorult, de a minimálisan invazív őrszemnyirokcsomó-biopszia a stádiumbeosztás és az adjuváns terápia indikációja szempontjából napjainkban is nélkülözhetetlen diagnosztikus, esetenként – komplettáló blokkdisszekcióval együtt – terápiás beavatkozás.

Köszönetnyilvánítás

LG, BT munkáját a Magyar Tématerületi Kiválóság Program (TKP2021-EGA-44) és a Befektetés a Jövőbe [2020-1.1.2-JÖVŐ] támogatta.

IRODALOM

- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 26:2507–2516, 2011
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 9839:358–365, 2012
- Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 20:1867–1876, 2014
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 1:30–39, 2015
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Two year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized, open-label, phase III study comparing the combination of dabrafenib (D) and trametinib (T) with vemurafenib (Vem) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. *Eur J Cancer* 51(Suppl 3):3301, 2015
- Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 9992:444–451, 2015
- Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 5:603–615, 2018
- Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer* 126:33–44, 2020
- Galambos K, Erdélyi K, Balog N, et al. Redox rendszerek vizsgálata a dabrafenib-trametinib célzott terápiára rezisztens melanomasejteknél. *Magy Onkol* 65(Suppl):21, 2021
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 8:711–723, 2010
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 14:1345–1356, 2017
- Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (Check-Mate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19:1480–1492, 2018
- van Bussel MTJ, Beijnen JH, Brandsma D. Intracranial antitumor responses of nivolumab and ipilimumab: a pharmacodynamic and pharmacokinetic perspective, a scoping systematic review. *BMC Cancer* 19:519, 2019
- Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (ImSpire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 395:1835–1844, 2020
- Lotz G, Smuk G, Kocsmár É, et al. A programozott sejthalál fehérje 1 (PD-1) – programozott sejthalál ligandum 1 (PD-L1) gátlás prediktív diagnosztikája. *Magy Onkol* 63:183–191, 2019
- Topalian SL, Taube JM, Anders RA, et al. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 16:275–287, 2016
- Hodi FS, Ballinger M, Lyons B, et al. Immune-Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (ImRECIST): Refining guidelines to assess the clinical benefit of cancer immunotherapy. *J Clin Oncol* 36:850–858, 2018
- Spagnolo F, Boutros A, Cecchi F, et al. Treatment beyond progression with anti-PD-1/PD-L1 based regimens in advanced solid tumors: a systematic review. *BMC Cancer* 21:425, 2021

19. Comito F, Leslie I, Boos L, et al. Oligoprogression after checkpoint inhibition in metastatic melanoma treated with locoregional therapy: a single-center retrospective analysis. *J Immunother* 43:250–255, 2020
20. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 381:626–636, 2019
21. Chua TC, Scolyer RA, Kennedy CW, et al. Surgical management of melanoma lung metastasis: an analysis of survival outcomes in 292 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 19:1774–1781, 2012
22. Younes R, Abrao FC, Gross J. Pulmonary metastasectomy for malignant melanoma: prognostic factors for long-term survival. *Melanoma Res* 23:307–311, 2013
23. Dueck GS, Chua N, Prasad A, et al. Activity of lenalidomide in a phase II trial for T-cell lymphoma: Report on the first 24 cases. *J Clin Oncol* 27(15_suppl):8524, 2009
24. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 67:472–492, 2017
25. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med* 376:2211–2222, 2017
26. Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:757–767, 2016
27. Plótár V, Liskay G, Ladányi A, et al. A malignus melanóma új TNM-klaszfikációja (AJCC, 2009) és az őrszemnyirokcsomó-biopszia patológiai jelentősége. *Magy Onkol* 57:68–72, 2013
28. Starz H, Balda BR, Krämer KU, et al. A micromorphometry-based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma. *Cancer* 91:2110–2121, 2001
29. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 377:1824–1835, 2017
30. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 378:1789–1801, 2018
31. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 377:1813–1823, 2017