

BRAF és NRAS mutáció klinikai értéke melanomában

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Dr. Czirbesz Kata

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Doktori iskola vezetője: Prof.Dr. Bogár Lajos

Programvezető: Prof.Dr. Kiss István

Témavezető: Prof.Dr. med.habil. Liszkay Gabriella PhD.



Pécs, 2022.

Bevezetés

A melanoma malignum incidenciája a fehér bőrű populációban az elmúlt évtizedekben folyamatosan növekvő tendenciát mutat. Magas metasztatizáló hajlama miatt, bár az összes bőrdaganat kevesebb, mint 5%-át teszi ki, a bőrdaganatok okozta halálozás mintegy 90%-áért felelős.

Újabb hazai tanulmány alapján, a melanoma incidenciájának csökkenése a korai diagnosztika eredményeképpen, valamint a tumor molekuláris patológiai háttérének felismerésével a célzott, valamint az immunterápiák bevezetésével az elmúlt években a mortalitási mutatók lassú csökkenő tendenciája is észlelhető.

A melanoma immunológiájának és molekuláris patológiájának a fejlődése innovatív gyógyszerek megjelenéséhez vezetett, amelyek forradalmasították a melanoma terápiáját, illetve az új molekuláris ismeretek bővítik a prognosztikus faktorok palettáját is.

A melanoma molekuláris patológiai háttérének megismerésével bebizonyosodott, hogy hasonlóképpen a melanoma tradicionális szövettani beosztásához, molekulárisan is különböző csoportok állíthatók fel; jelenleg BRAF, NRAS, NF1 (neurofibromin-1) és hármas vad típusú molekuláris kategóriák különböztethetők meg. (*Cancer Genom Atlas Network*) A terápiában legfontosabb szerepe a BRAF mutációnak van, valamelyest felhasználható az NRAS mutáció ismerete is, illetve másodvonalban szerepe lehet a c-KIT mutációnak is.

A daganatsejtek proliferációjában, az apoptózisra való rezisztencia kialakulásában a RAS-RAF mitogén aktivált proteinkináz (MAPK) intracelluláris jelátviteli kaszkád játszik kiemelt szerepet. A BRAF enzim egy szerin-treonin protein kináz, mely a 7q34-es kromoszómán kódolt és extracelluláris növekedési faktor által vezényelt MAP kináz/ERK signáltranszdukciós kaszkád aktiválásában játszik szerepet. A receptorszintű aktiválás hatására a RAS GTP-áz enzim a GDP foszforilációját katalizálja, GTP-t eredményezve. Ezt követően a RAS aktiválja a RAF kinázt, mely a MEK-et aktiválja, ami az ERK kinázt, melynek transzkripciós, translációs folyamatokban van szerepe. Az ERK közvetve és közvetlenül is szabályozhatja a transzkripciós faktorokat. Onkogén BRAF esetén kontrollálatlan sejtosztódás alakul ki a sejtben, hiszen az apoptózisra, sejt differenciációra és sejtproliferációra való hatásuk megváltozik. A BRAF gén V600 szomatikus missense mutációja (90% V600E, 8% V600K) a RAS-RAF jelátviteli út extracelluláris faktoroktól független konstitutív aktivációját idézi elő, mely nagymértékű sejtproliferációhoz, illetve az apoptózisra való rezisztenciához, HIF-1alpha, VEGF MEK-dependens aktivációján keresztül a tumor angiogenezisének aktiválásához,

valamint a szöveti invázió fokozásához (migrációban szerepet játszó proteinek upregulációjával, IL-8, illetve intergrinek által) vezet. Az onkogén BRAF a betegek 40-60%-ban van jelen, leggyakrabban cutan melanomában, ritkábban 15-20%-ban előfordulhat acrolentiginosus melanomában, illetve igen ritkán, 0-0,9%-ban nyálkahártya melanomában is. Uveális melanomában a BRAF mutáció nincs jelen. BRAF mutáció azonban egyéb tumorokban is megjelenhet, például papilláris pajzsmirigyrákokban 40%-ban, serosus ovarium tumorokban 30%-ban, colorectalis rákoknál 10%-ban, prosztatata tumoroknál 10%-ban, Hajas-sejtes leukémiában, valamint Langerhans sejtes hisztiocitózis esetén 40-70%-ban.

Az NRAS mutáció a daganatok 15-20%-ában van jelen és a BRAF mutációhoz hasonlóan sokan a túlélés negatív prediktorának tartják. A BRAF és NRAS mutáció prognosztikai értékének megítélésében a szakirodalomban nincs egységes álláspont. Egyes tanulmányok jobb, míg mások rosszabb prognózisról számolnak be BRAF mutáció esetén, bár egy csaknem 10.000 beteget magában foglaló analízis szignifikánsan rosszabb túlélést mutatott BRAF pozitív betegeknél. Az NRAS mutáns melanómákat általában agresszívabb biológiai viselkedésűnek tartják, mint a BRAF, illetve a kettős vad típust.

C-KIT mutáció nyálkahártyai melanoma esetén mintegy 20-39%-ban mutatható ki, krónikus UV ártalom esetén cutan melanomában 15-28%-ban jelentkezik.

Az uveális melanoma eddig ismert mutációi mintegy 80-90%-ban vannak jelen, ezek a GNAQ és a GNA11, a betegség kimenetelét befolyásoló prognosztikai értékük nem egyértelmű.

Az elmúlt évtizedben klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy az innovatív terápiák az előrehaladott melanomában szenvedő betegek túlélését szignifikánsan meghosszabbították. Tanulmányunkban az Országos Onkológiai Intézet Dermatoonkológiai osztályán kezelt, célzott terápiában részesült betegeink „real-life” túlélési adatait, valamint mellékhatás profiljukat összegezzük a szakirodalmi adatokat is értékelve, valamint a BRAF és NRAS mutáció prediktív és prognosztikai értékét elemeztük a sentinel nyirokcsomó státusszal összefüggésben.

Célkitűzések

Multicentrikus klinikai vizsgálatokat követően, amelyekben az Országos Onkológiai Intézet Dermatoonkológiai Osztálya nagy betegszámmal részt vehetett FDA és EMA befogadás után Magyarországon is elérhetővé váltak az innovatív terápiák. Target kezelésként elsőként BRAF inhibitor monoterápia, majd 2015-től BRAF-MEK inhibitor kombinációs terápia jelent meg a klinikai gyakorlatban.

Célkitűzésünk a „real-life” adatok elemzése célzott terápiában részesült betegeinknél, összehasonlításban a klinikai vizsgálatokkal. A molekuláris patológiai háttér feltérképezése nem csak a terápia megválasztásában, hanem a melanoma prognóziásának pontosabb meghatározásában is segítséget nyújthat a sentinel nyirokcsomó státusz és egyéb prognosztikai paraméterek mellett.

Célkitűzéseink a következők:

- A BRAF gátló vemurafenib monoterápia 43 betegnél került alkalmazásra; ennek hatékonyságát és biztonságosságát kívánjuk vizsgálni klinikai gyakorlatunkban.
- BRAF-MEK gátló kombinációs kezeléseinket (38 betegnél vemurafenib+cobimetinib, 80 betegnél dabrafenib+trametinib), a terápiával elért eredményeket, a hatékonyságot és biztonságosságot vizsgáltuk.
- 159 primer tumor BRAF és NRAS mutációjának prediktív és prognosztikai értékét elemeztük a sentinel nyirokcsomó státusszal összefüggésben.

Módszer

A vemurafenib monoterápia 2013 márciusától egyedi méltányossági kérelem keretein belül OEP-finanszírozással is elérhetővé vált Magyarországon. Retrospektív vizsgálatunkban 43 disszeminált melanomában szenvedő, BRAF mutációt hordozó betegnél alkalmazott onkogén BRAF kináz-gátló, vemurafenib (Zelboraf) terápiával szerzett klinikai tapasztalatainkat összegeztük. 2012 novembere és 2015 októbere között az Országos Onkológiai Intézet Onkodermatológiai Osztályán célzott monoterápiában részesült betegeink adatait vizsgáltuk. A 18 év feletti betegek tumoros stádiuma TNM klasszifikáció alapján, az American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7. verziója alapján kerültek meghatározásra, betegpopulációnkban IIIC vagy IV-es volt (M1a, M1b vagy M1c), a Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1-es verziója alapján irresecabilis metasztázisuk volt (RECIST 1.1). A betegpopulációs adatok alapján meghatározásra került: életkor, nem, performance státusz (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), Breslow tumorvastagság, exulceráció, a metasztázis alapján meghatározott pontos stádium, a szérum laktát dehidrogenáz szintje (LDH) a terápia kezdetekor, hányadvonalban alkalmaztuk a terápiát, valamint a BRAF mutáció genotípusa (BRAF V600E, V600K, egyéb). Cerebrális metasztázis esetén a betegek onkoteam döntés alapján beválasztásra kerülhettek. A betegek vemurafenib terápiában az alkalmazási előírat alapján részesültek napi 2-szer 960 mg dózisban (2x4 tabletta), tolerálhatatlan toxicitásig, vagy a betegség progressziójáig. Betegeinket 4 hetente kontrolláltuk Osztályunkon,

az ambuláns vizit alkalmával minden alkalommal fizikális vizsgálatot, bőrgyógyászati vizsgálatot, elektrokardiográfiát, laborvizsgálatot (vérkép, nagyrutin, máj, vesefunkció, ionok, LDH, vizeletvizsgálat) végeztünk. A mellékhatásokat minden vizit alkalmával monitorizáltuk, fennállás esetén rögzítettük a Nacional Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 4.03 verziója alapján történt az erősségi fokozat meghatározása (Grade).⁷³ Képzővizsgálatok, koponya-nyak-mellkas-has-kismedence CT, illetve cerebrális metasztázis esetén koponya MR a terápia megkezdését követő 9 hét múlva, majd 12 hetente készültek. Tumorkontroll, terápiás válasz értékelése a RECIST 1.1 verzióknak megfelelően történt, komplett (CR), parciális regresszióként (PR), stabil (SD), vagy progresszív betegségként (PD) értékeltük. Terápia megszakítást, illetve dózis modifikációt a vemurafenib alkalmazási előírata alapján, tolerálhatatlan Grade 2 vagy magasabb fokozatú, a gyógyszerrel összefüggő mellékhatásnál végeztünk. Amennyiben mellékhatás jelentkezett, felfüggesztettük a kezelést, míg a mellékhatás Grade 1, vagy 0 fokozatra nem csökkent. Ezt követően a terápiát 1-es szintű dóziscsökkentéssel (2x720 mg) kapta vissza a beteg, a mellékhatás újboli jelentkezése esetén 2-es szintű dózismodifikáció (2x480 mg) történt. Szekunder bőrdaganat megjelenése esetén dózismodifikáció nem történt, a bőrdaganat sebészetünkön eltávolításra került.

Vizsgálatunk célja a terápiás válasz, a progressziómentes, a teljes túlélés megállapítása, illetve a mellékhatások felmérése volt.

A vizsgálatot a Helsinki Nyilatkozat irányelveinek megfelelően, a Tudományos és Kutatásetikai bizottság engedélyének birtokában (engedélyszám: 15140-/2017/EKU) végeztük.

A BRAF-MEK gátló kombinációs célzott terápia klinikai hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata

A betegbevonás kritériumai, vizsgálat kivitelezése, értékelése

A második vizsgálatunkban BRAF-MEK kombinációs célzott terápiában részesült betegeink adatait elemeztük, összehasonlítva a túlélési mutatókat, valamint a mellékhatás profilt a mono- és a kombinációs terápia között. 2015-től NEAK finanszírozással elérhetővé vált Magyarországon kétfajta kombinációs terápia, a vemurafenib+cobimetinib és a dabrafenib+trametinib. Retrospektív vizsgálatunkban 118, BRAF mutációt hordozó, disszeminált melanómában szenvedő betegnél alkalmazott onkogén BRAF kináz-gátló, vemurafenib (Zelboraf), dabrafenib (Tafinlar), valamint MEK-gátló cobimetinib (Cotellic), trametinib (Mekinist) terápiával szerzett klinikai tapasztalatainkat összegeztük. 2015 novembere és 2018 decembere között az Országos Onkológiai Intézet Onkodermatológiai

Osztályán 118 célzott BRAF-MEK gátló kombinációs terápiában részesült betegeink adatait vizsgáltuk retrospektív elemzésben.

38 betegünk vemurafenib+cobimetinib, 80 betegünk dabrafenib+trametinib kombinációs célzott terápiában részesült.

39 betegnél a terápia kezdetekor jelen volt cerebrális metasztázis (33%), a disszemináció részeként, ezen esetben a klinikai vizsgálatok eredményeinek megfelelően Tafinlar-Mekinist terápiát választottuk.

A 18 év feletti betegek tumoros stádiuma TNM klasszifikáció alapján, az American Joint Committee on Cancer (AJCC) irányelvei alapján kerültek meghatározásra, a vizsgált betegpopulációnkban IIIC vagy IV-es stádiumú (M1a, M1b vagy M1c), a Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1-es verziója alapján a betegeknek irrezekábilis metasztázisuk volt (RECIST 1.1).⁷² A betegpopulációs adatokban értékelésre került: életkor, nem, performance státusz (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), Breslow tumorvastagság, exulceráció, a metasztázis alapján meghatározott pontos stádium, a szérum laktát dehidrogenáz szintje (LDH) a terápia kezdetekor, hányadvonalban alkalmaztuk a terápiát (első-, vagy másodvonal). A betegek folyamatosan részesültek BRAF-MEK gátló kezelésben, 38 betegünk (32%) vemurafenib+cobimetinib terápiában az alkalmazási előírat alapján, napi 2-szer 960 mg dózisban vemurafenib (2x4 tableta) mellé 21 napig 1-szer 3 tableta, napi 60 mg dózisban cobimetinib terápiát kapott, majd 7 nap szünetet tartottak a cobimetinib szedésében. A terápiát tolerálhatatlan toxicitásig, vagy a betegség progressziójáig kapták. 80 betegünk (68%) dabrafenib+trametinib terápiában részesült az alkalmazási előírat alapján, napi 2-szer 150 mg dózisban dabrafenib (2x2 tableta) mellé folyamatosan napi 1x2 mg trametinib terápiát kaptak, tolerálhatatlan toxicitásig, vagy a betegség progressziójáig.

A dabrafenib+trametinib csoportban 39 betegnél cerebrális metasztázis volt jelen (48%) a terápia kezdetekor. Betegeinket 4 hetente kontrolláltuk osztályunkon, az ambuláns vizit alkalmával minden alkalommal fizikális-, bőrgyógyászati-, laborvizsgálatot (vérkép, nagyrutin, máj, vesefunkció, ionok, LDH, vizeletvizsgálat) végeztünk. A terápia megkezdése előtt, valamint 3 havonta kardiológiai és szemészeti vizsgálat történt, csökkent ejekciós frakció és QTc megnyúlás, illetve szemészeti vizsgálat a serosus rethinopathia, vagy retina véna okklúzió kizárása céljából. A mellékhatásokat minden vizit alkalmával monitorizáltuk, fennállás esetén rögzítettük, a National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 4.03 verziója alapján történt az erősségi fokozat meghatározása (Grade). Képkötő vizsgálatok, koponya-nyak-mellkas-has-kismedence CT, illetve cerebrális metasztázis esetén koponya MR a terápia megkezdésekor, valamint azt követően 12 hetente készültek.

Tumorkontroll értékelése a RECIST 1.1 verziónak megfelelően történt.⁷² Terápia megszakítást, illetve dózis modifikációt az alkalmazási előíratok alapján, Grade 3 vagy magasabb fokozatú, a gyógyszerrel összefüggő toxikus mellékhatásnál végeztünk. Amennyiben mellékhatás jelentkezett, felfüggesztettük a kezelést, míg a mellékhatás Grade 1, vagy 0 fokozatra nem csökkent. Ezt követően a terápiát 1-es szintű dóziscsökkentéssel vemurafenib esetén (2x720 mg) kapta vissza a beteg, dabrafenib esetén (2x100 mg), cobimetinibnél 1x40mg, trametinibnél 1,5 mg. A mellékhatás ismételt jelentkezésekor 2-es szintű dózismodifikáció történt.

Vizsgálatunk célja a progressziómentes (PFS), teljes túlélés (OS), objektív tumorválasz (ORR) megállapítása, illetve a mellékhatások felmérése volt. Tumorkontroll, terápiás válasz értékelése a RECIST 1.1 verziónak megfelelően történt, komplett (CR), parciális regresszióként (PR), stabil (SD), vagy progresszív betegségként (PD) értékeltük. A objektív válaszarányt (ORR) a parciális, és komplett remissziót elért betegek százalékos arányának összegzésével kaptuk, a betegség kontroll rátát (DCR), pedig a stabil betegséget elérő, a parciális, valamint komplett remisszióba kerülő betegek százalékos értékének összegzéséből kaptuk.⁷⁶

A vizsgálatot a Helsinki Nyilatkozat irányelveinek megfelelően, a Tudományos és Kutatásetikai bizottság engedélyének birtokában (engedélyszám: IV/1838-1/2021/EKU).

BRAF és NRAS mutáció prognosztikai és prediktív értékének megállapítása

Betegbevonás kritériumai és a vizsgálatok kivitelezése, értékelése

A harmadik tanulmányunkban a primer tumor BRAF és NRAS mutációjának értékét elemezzük az ismert prognosztikai tényezők mellett a sentinel nyirokcsomó státusszal, valamint a túléléssel összefüggésben az Országos Onkológiai Intézet Dermatoonkológiai Osztályán kezelt betegeknél. Retrospektív vizsgálatunkban 2011 októbere és 2015 júliusa közt 159, sentinel nyirokcsomó biopszián átesett betegünk életkorát, nemét, primer tumor lokalizációját, Breslow-értékét, exulcerációját, szövettani típusát, a tumorban észlelt mitózisszámot, limfovaszkuláris és perineurális inváziót, a tumort infiltráló limfocitát jelenlétét, regressziós jeleket, valamint a BRAF és NRAS mutációt vetettük össze a sentinel nyirokcsomó státusszal, valamint a különböző túlélési paraméterekkel. A SLN biopsziára intermedier, Breslow 1-4 mm-es tumorvastagságú primer melanomák esetén került sor, illetve <1 mm alatti tumorvastagságnál, ha a daganat exulcerált volt, illetve Clark >IV inváziós szint esetén, valamint limfovaszkuláris invázió, vagy magas mitótikus index mellett. 4 mm feletti Breslow tumorvastagságnál, ha a daganat nem volt exulcerált. A sentinel nyirokcsomó biopszia kettős jelöléses módszerrel történt a primer tumor eltávolítását követő 4-8 hétben. Pozitív nyirokcsomó esetén komplettáló regionális blokkdisszekcióra került sor. Szövettani vizsgálat során hematoxin-eozin festéssel,

illetve HMB45, S100, Melan-A immunhisztokémiai vizsgálattal került a tumorsejt kimutatásra.⁷⁷

Amennyiben a SLN-ban nem igazolódott metasztázis, a betegek alacsony dózisú Interferon-alpha immunterápiában részesültek 18 hónapig. Pozitív nyirokcsomó metasztázis esetén regionális blokkdisszekció történt, ezt követően a betegek közepes vagy magas dózisú interferon terápiát kaptak. Onkoteam döntésének megfelelően amennyiben távoli metasztázis is igazolódott, a betegek célzott-, immun-, vagy kemoterápiát kaptak.

A primer tumor regressziós jellemzője a nemzetközi ajánlásnak megfelelően 75% alatt, illetve 75% feletti, korai, vagy késői stádiumként került meghatározásra.

A túlélési adatokat a Nemzeti Rákregiszter adatait is felhasználva összegeztük. 2019 októberéig követtük betegeinket.

A vizsgálatot a Helsinki Nyilatkozat irányelvei szerint, a Tudományos és Kutatásetikai bizottság engedélyének birtokában (engedélyszám: 15140/2017) végeztük.

Molekuláris patológiai vizsgálat

A mutáció analízist cobas® BRAF V600 teszttel végeztük az Országos Onkológiai Intézet Molekuláris Patológiai Osztályán, primer tumorból vagy metasztázisból. A mintákat a cobas® DNS minta előkészítő készletével dolgoztuk fel, majd izoláltuk a DNS-t formalinba fixált, paraffinba ágyazott szövettani mintákból. A vizsgált DNS, valamint a mutáció detektálása a cobas z 480 Analyzer PCR analízisével történt, a BRAF-NRAS Mutation Test (LSR) kit által biztosított reagens használatával.

A polimeráz láncreakció (PCR: polymerase chain reaction) segítségével a BRAF, NRAS géneknek megfelelő szakaszok amplifikálódnak az enzimatikus reakció révén. A reakció során amplifikált DNS-szakasz mérete jellemzően a 100 bázispár és 10 kilobázispár közötti tartományba esik. A BRAF szekvenciák 101 és 120 bázispár között mozognak. Az NRAS szekvenciák 94 és 121 bázispár között mozognak. A vizsgálat célja a következő mutációk (n = 36) kimutatása százalékos mutációval 5% vagy több:

- V600E, V600E2, V600D, V600K, V600R, és K601E a BRAF exon 15-ben
- G466A, G466V, G469A, G469R, és G469V a BRAF exon 11-ben
- G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13A, G13C, G13D, G13R, G13S, G13V, és A18T az NRAS exon 2-ben
- A59D, A59T, Q61Ht, Q61Hc, Q61K, Q61L, Q61P, és Q61R az NRAS exon 3-ban
- K117Nc, K117Nt, A146T, és A146V az NRAS exon 4-ben

Statisztikai elemzés

Statisztikai elemzéshez a Statistica 13.4 (TIBCO Software, Palo Alto, CA, USA) programot használtuk. A numerikus paraméterek összehasonlításához post hoc analízist végeztünk a Mann-Whitney U-tesztel és Kruskal-Wallis tesztel. A kategorikus változók esetében kinegyzet tesztet, vagy Fisher-egzakt tesztet alkalmaztunk. A túlélési periódust a SLNB időpontjától az utolsó megjelenés időpontjáig, vagy a progresszió, melanoma specifikus és attól függetlenül is bekövetkező halál időpontjáig, illetve távoli áttét megjelenéséig értékeltük. Ennek megfelelően a teljes túlélés (OS), betegség-specifikus túlélés (DSS), progressziómentes túlélés (PFS) és a távoli metasztázismentes túlélés került meghatározásra (DMFS). A betegek túlélését Kaplan-Meier analízissel és log-rank tesztel értékeltük. A lehetséges prognosztikai faktorok és a túlélés közötti összefüggést COX regressziós egyváltozós és többváltozós analízissel elemeztük. A SLN biopszia pozitivitásának valószínűségét bináris logisztikus regressziós modellel értékeltük. A statisztikai próbák eredményét $p < 0,05$ érték alatt tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

BRAF gátló monoterápiával elért eredményeink metasztatikus melanomában szenvedő betegeinknél

43 metasztatikus melanomában szenvedő BRAF pozitív betegünk részesült vemurafenib monoterápiában. A medián követési idő 15,9 hónap volt. A vizsgálatban 22 nő (52,2%) és 21 férfi (48,8%) adatait értékeltük. A betegek átlagéletkora 57 év volt (27-77), a betegek 91%-a ECOG 0-1 performance státuszú volt. Az AJCC TNM stádium beosztás szerint 70% M1c státuszú volt, 6 betegnél stabil cerebrális metasztázis is jelen volt. A betegek 49%-ánál a terápia kezdetekor mért LDH szint normál tartományban volt, 72,1%-ban vemurafenib terápiát másod-, vagy harmadvonalban kapták. 39 beteg BRAF V600E mutációt hordozott, 2 betegnél V600K BRAF mutáció volt jelen, 2 betegnél a mutáció típusa nem került pontos meghatározásra.

A terápia hatékonyságát vizsgálva, 22 (51,1%) betegnél objektív tumorválaszt észleltünk a vemurafenib terápia mellett, ebből 5 beteg (11,6%) komplett remisszióba került, 17 beteg parciális remisszióba (39,5%). Stabil betegséget 27,9%-ban mutattuk ki a terápia mellett. 5 beteg esetén progresszív betegséget, primer rezisztenciát tapasztaltunk (11,6%).

A median progressziómentes túlélés 6,48 hónapnak (95% CI: 4,8-15,0), a median teljes túlélés 11,47 hónapnak bizonyult (95% CI: 8,08-NA).

Megemlítendő, hogy betegpopulációnkban a vizsgált populációban a betegek 72%-a másod-, harmad-, negyed vonalban kapta a kezelést, tekintettel arra, hogy disszeminációjuk kezdetekor a BRAF inhibitor még nem volt elérhető.

A betegek 46%-a az adatok zárásakor még életben volt. A leghosszabb ideig vemurafenib terápiaiban részesült beteg 26 hónapja progressziómentesnek bizonyult a vizsgálat lezárásának idejében. A cerebralis metasztázisú alcsoport túlélési adatait vizsgálva (6 beteg) 50%-os remissziós rátát igazoltunk (3 beteg), ezen belül 1 betegünk cerebralis metasztázis mellett komplett remisszióba került (16,6%), 2 beteg parciális remisszióba (23,3%). 3 agyi metasztázissal kezelésbe vett betegnél (50%) progresszív betegséget észleltünk. A median PFS cerebralis metasztázis esetén 4,5 hónap volt, a medián OS 6,8 hónap.

Cox regressziós modellben vizsgálva, egyváltozós analízissel a teljes túlélést szignifikánsan meghatározó tényezőnek a terápia kezdetekor mért LDH szint bizonyult (HR: 4,89, CI: 1,97-12,13, $p=0,000613$). Az egyéb vizsgált változók tekintetében nem találtunk szignifikanciát. Az LDH szint többváltozós elemzéssel is szignifikáns összefüggésben maradt a teljes túléléssel, így a túlélés legerősebb prediktív faktorának bizonyult ebben a vizsgálatunkban (HR:4,65, CI: 1,32-16,38, $p=0,0168$).

A leggyakrabban jelentkező gyógyszerrel összefüggő mellékhatások (AEs) a follicularis hyperkeratosis, fotoszenzitivitás, maculopapulosus rash, arthralgia voltak. A mellékhatások 52%-a a bőrrel összefüggő mellékhatás volt, **Grade 3 mellékhatást** (maculopapulosus rash, laphám cc. kialakulása, arthralgia, QTcB emelkedés) 7 esetben észleltünk (16,3%). **Grade 4 mellékhatás** nem fordult elő, secunder melanoma nem jelent meg a vizsgált betegpopulációban. 2 esetben (6%) a betegeknek herpes zostert diagnosztizáltunk a terápia alatt, ennek kialakulása mindkét esetben a terápia 6. hónapján történt. 1 betegnél a szakirodalomban ekkor még ritka mellékhatásként értékelt vemurafenib asszociált panniculitis jelentkezett, melyet szövettani mintavétellel igazoltunk. 1 esetben palmo-plantaris erythrodysaesthesia syndroma jelentkezett. Keratoachantomát és cutan laphámrákot 5 betegnél diagnosztizáltunk (12%). Median kialakulási idejük 8 hét volt (7-32 hét). Ezen 5 betegnél 1 esetben a laphám carcinoma keratoachantomával kevert szövettani típus volt.

A vizsgált betegeinknél nem kényszerültünk a terápia végleges abbahagyására egy esetben sem. 13 (30,2%) betegnél a kialakult terápiával összefüggést mutató mellékhatások miatt dózisredukció történt, 8 betegnél 1-es szintű (75%), 5 betegnél 2-es szintű dózismodifikáció történt (50%). A terápia felfüggesztése leggyakrabban arthralgia és maculo-papulosus kiütés miatt történt.

BRAF-MEK gátló kombinációs célzott terápiával elért eredményeink

Második vizsgálatunkban 118 BRAF pozitív, metasztatikus melanómában szenvedő, OEP finanszírozás keretein belül BRAF-MEK gátló kezelésben részesült betegeinkkel szerzett klinikai tapasztalatainkat összegeztük. Célunk a terápia hatékonyságának megállapítása, valamint a mellékhatások feltérképezése volt. 2015 novembere és 2018 decembere között 118 betegünkön alkalmazott dabrafenib+trametinib (80 beteg), valamint vemurafenib+cobimetinib (38 beteg) kombinációs terápia klinikai tapasztalatait foglaltuk össze. A betegek nembeli eloszlása: 60 férfi (51%) és 58 nő (49%) volt a vizsgálatban. Az átlagéletkoruk dabrafenib+trametinib esetén 58,8 év volt, míg vemurafenib+cobimetinibnél 60,7 év. Az átlagos Breslow tumorvastagság 6,3 mm a vemurafenib+cobimetinib csoportban és 4,5 mm a dabrafenib+trametinib esetén. A terápia kezdetekor mért LDH szint 45%-ban emelkedett volt vemurafenib+cobimetinibnél, és 36%-ban dabrafenib+trametinibnél. Az AJCC stádiumbeosztása alapján a betegek 72%-a M1c stádiumú volt, melyből 39 esetben (49%), a dabrafenib+trametinib csoportban cerebrális metasztázis is jelen volt a terápia megkezdésekor. A vemurafenib+cobimetinib alcsoport betegeinél cerebrális metasztázis nem volt a terápia megkezdésekor. A medián követési idő a dabrafenib+trametinib terápiában részesülő csoportban 12 hónap (3-43), a vemurafenib+cobimetinib terápiában részesülő csoportban 18 hónap volt (3-43). A terápia eredményességét vizsgálva objektív választ dabrafenib+trametinib terápia esetén a betegek 82%-ában (7% komplett remisszió, 75% parciális remisszió), értünk el. 8%-ban stabil betegséget, 10%-ban progresszív betegséget észleltünk. Medián PFS 8,5 hónapnak, a medián OS 12 hónapnak bizonyult. Vemurafenib+cobimetinib terápiánál 76%-ban volt objektív terápiás válasz (15%-ban komplett remisszió, 61%-ban parciális remisszió). 14%-ban volt stabil, 10%-ban progresszív betegség. A median PFS 8 hónapnak, a median OS 18 hónapnak bizonyult.

A dabrafenib+trametinib terápiában részesülő betegeket 2 csoportra osztottuk túlélési mutatóik elemzése céljából, a cerebrális metasztázisú és az agyi áttétől mentes csoportra. A szelektált, terápia kezdetekor agyi metasztázisú alcsoportot vizsgálva szignifikáns összefüggést észleltünk a medián PFS ($p \leq 0,0002$), valamint a medián OS ($p \leq 0,0001$) vonatkozásában a két alcsoport között. A cerebrális metasztázisú alcsoportban 11 hónapos medián OS (3-26), valamint 7 hónapos (1-26) medián PFS értékeket értünk el. A dabrafenib+trametinib terápiában részesülő cerebrális metasztázisban nem szenvedő betegeknél jelentősen jobb mutatókat detektáltunk: medián OS 18,5 hónap (5-43), medián PFS 14 hónap (3-43).

Mindkét kombinációs terápiával 90%-os betegségkontroll rátát értünk el. Komplett remissziót 6-6 beteg esetében (15% vemurafenib+cobimetinib kombinációval, 7% dabrafenib+trametinib

kombinációval) mutattunk ki. A terápia kezdetekor mért LDH szint és a progresszió-mentes túlélés között a vemurafenib+cobimetinib csoportban ($p=0,0184$), valamint a dabrafenib+trametinib csoportban ($p=0,0042$) is szignifikanciát mutattunk ki, a teljes túléléssel az LDH szint csupán a dabrafenib+trametinib csoportban bizonyult szignifikánsnak ($p=0,0056$).

A terápiák a klinikai vizsgálatoknak megfelelően jól tolerálhatóak voltak. A mellékhatásokat CTCAE 4.03 terminológia alapján osztályoztuk. Vemurafenib+cobimetinib terápiával leggyakrabban emelkedett májenzim értékeket (50%), maculopapulózis, illetve papulopustulózis kiütés jelenlétét (34%), hasmenést (39%), emelkedett CPK szintet (32%), fényérzékenységet (29%) észleltünk. A betegek 13%-ában cobimetinib mellékhatásaként serosus rethinopathia jelentkezett. Neutrofil panniculitist 3 betegnél észleltünk (8%). Második primer melanoma ebben a betegcsoportban 1 betegnél jelentkezett a terápia alatt, keratoachantoma, cutan laphám carcinoma pedig 1-1 esetben (5%). Grade 3-4 fokozatú mellékhatást 34%-ban detektáltunk. Dózismodifikációra 11 betegnél volt szükség, 9 betegnél (24%) 1-es szintű dózismodifikáció történt vemurafenibbel, valamint cobimetinibbel (75%), 2 betegnél 2-es szintű vemurafenib (50%) dózismodifikációra kényszerültünk.

Terápia felfüggesztés 42%-ban történt, 16 betegnél vemurafenib okozta mellékhatás miatt és 14 betegnél, 37%-ban cobimetinib okozta mellékhatás miatt.

6 betegnél a cobimetinib terápia (16%), 2 betegnél a vemurafenib (5%) terápia végleges abbahagyására kényszerültünk.

A dabrafenib+trametinib csoportban leggyakrabban emelkedett CPK enzim értéket (24%), májenzim értékeket (13%), lázat (13%), hasmenést (8%), papulopustulosus kiütéseket (9%), és leukocytopeniát (6%) észleltünk. A betegek 2%-ában a trametinib mellékhatásaként serosus rethinopathia jelentkezett. Grade 3-4 fokozatú mellékhatást az esetek csupán 10%-ában detektáltunk. Dózismodifikációra 20%-ban volt szükség, viszont egy betegnél sem kellett dabrafenib+trametinib kombinációval a terápiát véglegesen abbahagynunk. A mellékhatások nagy hányada a terápia első 2 hónapjában jelentkezett. Terápia felfüggesztés dabrafenib okozta mellékhatás miatt 24%-ban történt, trametinib okozta mellékhatás miatt 19%-ban. 11 betegnél (14%) 1-es szintű (75%) dózismodifikáció történt a dabrafenib terápiában, illetve 3-3%-ban 1-es és 2-es szintű dóziscsökkentés trametinib terápiában.

A mellékhatások nagy hányada a terápia első 2 hónapjában jelentkezett betegeinknél mindkét kombinációs terápia esetén.

A primer melanoma BRAF és NRAS mutációjának prediktív és prognosztikai értéke a sentinel nyirokcsomó státusszal összefüggésben

A harmadik retrospektív vizsgálatunkban 159 betegünk medián követési ideje 61 hónap volt (1-96). A betegek átlagéletkora 59 év (18-83). A betegek nembeli eloszlása: 71 férfi (44,7%) és 88 (55,3%) nő adatait elemeztük. A primer tumor elhelyezkedése szempontjából a törzs volt a leggyakoribb lokalizáció (77; 48,8%), majd az alsó végtag (47; 29,6%), végül a felső végtag (35; 22%). A median Breslow tumorvastagság 1,8 mm volt (0,51-20 mm). A primer tumorok 30,8%-a volt exulcerált. Szöveti típusok közül leggyakrabban superficiálisan terjedő melanoma került diagnosztizálásra (SSM,124; 78%), 31 esetben (19,5%) nodularis típust, 4 esetben (2,5%), egyéb hisztológiai típust került meghatározásra. A median mitózisszám 4/mm² (0-31) volt. 86 esetben (54,1%) tumort infiltráló limfociták (TIL) voltak jelen. A primer tumorban korai regressziót 9 betegnél észleltünk (5,7%), késői, kevesebb, mint 75%-os regressziót 50 (31,4%) esetben, több, mint 75%-os késői regressziót 21 beteg primer tumorában (13,2%) állapítottunk meg. A primer tumor 90 beteg esetén hordozott BRAF mutációt (56,6%), mely 87%-ban V600E, 10%-ban V600K és 3%-ban V600R volt. 29 primer tumorban NRAS mutációt detektáltunk (18,2%), az exon 3-as codon 61 (97%) lokalizációban az esetek többségében, exon 2 codon 13 lokalizációban csupán 3%-ban. 28 beteg dupla vad típusú csoportba tartozott (17,6%), 12 beteg genotípusának meghatározása sikertelen volt (7,5%). A SLN status 130 esetben negatívnak bizonyult (81,8%), 29 beteg SLN biopsziája során igazolódott nyirokcsomó metasztázis (18,2%).

Az SLN státusz pozitív korrelációt mutatott a Breslow tumorvastagsággal ($p=0,008$). A SLN negatív betegeknél a median Breslow tumorvastagság 1,64 mm (0,51-20 mm), míg a pozitív betegeknél 2,45 mm (0,79-15 mm) volt. A sentinel nyirokcsomó státusz és a primer tumor exulcerációja szintén szignifikáns összefüggést mutatott ($p=0,007$). 26,6%-ban észleltünk exulcerált primer tumort negatív SLN státusz esetén, míg 51,7%-ban SLN pozitív betegeinknél volt kifehélyesedett a primer tumor. A primer tumor mitotikus aktivitása különbözött a SLN pozitív és negatív betegeket vizsgálva ($p=0,009$), amely szintén szignifikánsnak bizonyult, SLN negatív betegeknél átlagosan 3/mm² (0-31), míg SLN pozitív betegeknél 5/mm² (1-30) volt a mitózisszám. A primer tumor limfovaszkuláris/perineuralis inváziója korrelációt mutatott a SLN státusszal ($p=0,004$), SLN pozitív betegek primer tumorában 34,5%-ban volt jelen, míg negatív esetben csupán 12,3%-ban. BRAF mutációt vizsgálva kismértékben nagyobb arányban detektáltuk SLN pozitív betegeink primer tumorában, a negatív esetekhez képest (65,5%, 54,6%), de ez a különbség nem bizonyult szignifikánsnak. Kiemelendő, hogy a primer tumor csak 6,9%-ban hordozott NRAS mutációt SLN pozitív tumoroknál, míg 20,8%-ban azon primer

tumoroknál, mely SLN biopsziája negatív volt, azonban ez az eltérés sem mutatott statisztikailag szignifikanciát.

A vizsgált klinikopatológiai faktorok közül többváltozós analízissel egyedül a tumorvastagság növelte a SLN-pozitivitás kockázatát (OR:4,222; 95%; CI:1,201-14,873; $p=0,0025$), míg az egyéb klinikopatológiai paraméterek nem bizonyultak prediktív faktornak.

A BRAF, NRAS, valamint a dupla vad primer tumorokat összehasonlítva az életkor ($p=0,001$) és a Breslow tumorvastagság ($p=0,018$) mutatott szignifikáns különbséget egyváltozós vizsgálatban. A BRAF mutáns betegek fiatalabb életkorúak voltak, míg az NRAS pozitív primer tumorok Breslow tumorvastagsága szignifikánsan nagyobb volt, mint a BRAF pozitív, illetve a kettős vad csoportban. A törzsi lokalizáció kissé gyakrabban jelent meg NRAS mutációval társulva (58,6%), míg BRAF mutáció esetén (51,1%), kettős vad típusú tumoroknál (31,1%) a százalékos arány kisebb volt. Az NRAS mutáns tumorok 24,1%-a noduláris szövettani altípusba tartozott, míg BRAF mutáció esetén 16,7%-ban, kettős vad típusnál pedig 17,9 %-ban fordult elő nodularis primer melanoma.

A betegség kimenetele

Az adatok zárásakor 130 beteg volt a vizsgált betegpopulációból életben (81,8%), 29 beteg meghalt (18,2%). 123 beteg daganatmentes volt (77,4%), 7 beteg metasztázis miatt innovatív terápiában részesült (4,4%).

29 betegnél alakult ki progresszió (18,2%) lokoregionálisan 7 esetben (4,6%), távoli melanoma metasztázis pedig 22 esetben (13,8%), melyből 9 betegnek a távoli metasztázis megjelenése előtt lokoregionális progressziója is volt.

Egyváltozós COX regressziós analízis azt mutatta, hogy a primer tumor *Breslow daganatvastagsága*, *exulcerációja*, *mitozis száma* és az *invázió* jelenléte szignifikáns összefüggést mutatott a PFS, a DMFS, a DSS valamint az OS kategóriákkal.

A betegek *életkora* összefüggést mutatott a DMFS és az OS kategóriákkal. A *SLN státusz* a PFS ($p=0,001$), valamint a DMFS ($p=0,006$) túlélési paraméterekkel is szignifikáns összefüggést mutatott. OS és DSS esetén nem észleltünk szignifikanciát, bár DSS esetén a szignifikancia szintet megközelítette az elemzés. Az *NRAS státusz* negatívan befolyásolta a túlélést: NRAS mutáció esetén szignifikánsan rövidebb PFS ($p=0,048$) és OS ($p=0,037$) értékeket mutattunk ki.

Egyváltozós modellben Kaplan-Meier görbék statisztikai analízisével mind a PFS, mind a DMFS esetén szignifikanciát észleltünk a sentinel negatív és pozitív betegcsoportok összehasonlításánál ($p=0,001$, $p=0,004$). A DSS szignifikancia határhoz közeli értéket mutatott

($p=0,052$): az 5 éves DSS túlélési arány SLN negativitás esetén 92,7%, míg pozitív esetben 77,5% volt. A teljes túléléssel nem igazoltunk szignifikanciát a SLN pozitív és negatív csoportot elemezve. A túlélést a BRAF, NRAS, és kettős vad típusú mutációkkal kapcsolatban vizsgálva, az NRAS mutáció esetén a túlélés rosszabb volt, a kettős vad és BRAF pozitív esetek kedvezőbb prognózisú, hasonló túlélési mintázatot mutattak. Ha a BRAF mutáns és a vad típusú csoportot összevonva vetettük össze a betegek túlélését az NRAS pozitív csoporttal, statisztikailag szignifikáns különbséget észleltünk mind a PFS ($p=0,047$), mind az OS ($p=0,035$) esetén. A DMFS és DSS nem bizonyult szignifikánsnak. Az 5 éves túlélés az összevont BRAF vad csoportban 82,9%, míg az NRAS pozitív csoportban 63,3% volt.

Az egyváltozós vizsgálat eredményeivel összehasonlítva az exulceráció, a mitózisszám és a limfovaszkuláris invázió gyengébb prediktív értékűnek bizonyult többváltozós vizsgálattal. A Breslow tumorvastagság **többváltozós analízissel** is a túlélés legerősebb prediktorának bizonyult. Az egyváltozós analízishez hasonlóan a sentinel nyirokesomó státusz továbbra is prediktív tényező volt a PFS ($p=0,005$) és a DMFS ($p=0,034$) vonatkozásában.

Az NRAS mutáció a PFS szignifikáns negatív prediktora volt többváltozós analízissel is ($p=0,047$) és közel szignifikánsnak találtuk a DMFS értékkel összefüggésben ($p=0,06$). A primer tumor BRAF mutációja és a betegség kimenete között nem találtunk statisztikailag igazolható összefüggést.

A betegek életkora független prediktor volt az OS és a DSS vonatkozásában mind egy-, mind többváltozós analízisben.

Új megállapításaink, következtetéseink

1. Első vizsgálatunkban 43 vemurafenib monoterápiában részesült betegünknel a progressziómentes túlélés 6,48 hónapnak, a teljes túlélés 11,47 hónapnak bizonyult, ami megközelíti a BRIM-3 vizsgálat 6,9, illetve 13,6 hónapos eredményeit. Betegpopulációnk esetében azonban többed vonalú kezelésekre is sor került, míg a BRIM-3-as klinikai vizsgálatban kezeletlen betegek kerültek randomizálásra. A teljes túlélést leginkább meghatározó tényezőnek mind egy-, mind többváltozós analízisben számítva vizsgálatunkban a terápia kezdetekor mért az LDH szint bizonyult.

Az általunk tapasztalt 11,6%-os primer rezisztencia a nemzetközi irodalmi adatokhoz hasonlóan jelentkezett, mely alapján a beteggel mintegy 10-15%-a nem reagál a kezelésre az intrinsic vagy primer rezisztenciának köszönhetően.^{81,82}

Vizsgálatunk „real-life” adatokat elemzett vemurafenib monoterápiában. Bár a monoterápiát a jelenlegi ajánlások BRAF-MEK kombinációra váltották, a gyógyszer hatékonyságának és

különösen mellékhatásainak elemzése a további klinikai alkalmazásban jól felhasználható eredményeket adtak.

2. BRAF-MEK kombinációs célzott terápiában részesült betegeinket vizsgálva kiemelendő, hogy mind a szakirodalom, mind saját klinikai tapasztalataink alapján, mindkét BRAF-MEK gátló kombinációs terápiával a teljes, illetve a progressziómentes túlélés további meghosszabbítása érhető el BRAF V600 mutációt hordozó metasztatikus melanoma kezelésében a korábban alkalmazott DTIC kemoterápia, illetve BRAF gátló monoterápiához képest. A klinikai vizsgálaton kívül mindennapi gyakorlatban alkalmazott kombinációval elért eredmények rosszabbak, mint a törzskönyvezéshez vezető tanulmányokban, ez azonban részben azzal magyarázható, hogy dabrafenib+trametinib terápiánál a betegek 49%-ában a terápia kezdetekor is cerebrális manifesztáció volt.

A BRAF-MEK gátló 2 kombinációs terápia mellékhatásprofilja klinikai tapasztalataink alapján, illetve a nemzetközi irodalmi adatoknak megfelelően is különböző.

Vemurafenib+cobimetinib terápia mellett gyakrabban észleltünk bőrtüneteket, valamint fényérzékenységet. Dabrafenib+trametinib terápia mellett láz jelentkezett nagyobb gyakorisággal. Összefoglalásképpen tanulmányunkból azt állapítottuk meg, hogy az eltérő mellékhatás spektrum miatt a terápia megválasztásánál javasolt a betegeknél a személyre szabott kezelési modalitás, figyelembe véve bőrtípusukat, komorbiditásaikat és aktuális státuszukat.

3. Harmadik vizsgálatunk eredményeit összegezve megállapítottuk, hogy a szakirodalmi adatoknak megfelelően a sentinel nyirokcsomó státusz független prediktora a primer tumor Breslow daganatvastagsága volt. A BRAF, ill. NRAS státusz nem függött össze az SLNB eredményével, sőt NRAS pozitivitás esetében a sentinel nyirokcsomó pozitivitás százalékosan alacsonyabb volt. A túlélésben azonban egyéb prognosztikus paraméterek mellett a primer tumor NRAS pozitivitása is független prediktornak bizonyult.

Az egyváltozós vizsgálat eredményeivel összehasonlítva az exulceráció, a mitózisszám és a limfovaszkuláris invázió gyengébb prediktív értékűnek bizonyult többváltozós vizsgálattal. A Breslow tumorvastagság **többváltozós analízissel** is a túlélés legerősebb prediktorának bizonyult. Az egyváltozós analízishez hasonlóan a sentinel nyirokcsomó státusz továbbra is prediktív tényező volt a PFS ($p=0,005$) és a DMFS ($p=0,034$) vonatkozásában.

Az NRAS mutáció a PFS szignifikáns negatív prediktora volt többváltozós analízissel is $p=0,047$) és közel szignifikánsnak találtuk a DMFS értékkel összefüggésben ($p=0,06$). A primer tumor BRAF mutációja és a betegség kimenete között nem találtunk statisztikailag igazolható összefüggést.

A betegek életkora független prediktor volt az OS és a DSS vonatkozásában mind egy-, mind többváltozós analízisben.

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

- [1] **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.* 2019;25(1):45-50.
IF: 2,826
- [2] Liskay G, Mátrai Z, **Czirbesz K**, Jani N, Bencze E, Kenessey I.: Predictive and Prognostic Value of BRAF and NRAS Mutation of 159 Sentinel Lymph Node Cases in Melanoma-A Retrospective Single-Institute Study. *Cancers (Basel).* 2021;13(13):3302.
IF: 6,639
- [3] Gorka E, Fabó D, Gézsi A, **Czirbesz K**, Fedorcsák I, Liskay G.: Dabrafenib Therapy in 30 Patients with Melanoma Metastatic to the Brain: a Single-centre Controlled Retrospective Study in Hungary. *Pathol Oncol Res.* 2018;24(2):401-406.
IF: 2,433

Egyéb közlemények

- [1] Balatoni T, Ladányi A, Fröhlich G, **Czirbesz K**, Kovács P, Pánczél G, Bence E, Plótár V, Liskay G: Biomarkers associated with clinical outcome of advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Pathol Oncol Res.* 2020; 26:317-325.
IF: 3,201
- [2] Kotlan B, Horvath S, Eles K, Plotar V, Naszados Gy, **Czirbesz K**, Blank M, Farkas E, Toth L., Tovari J et al. Tumor-Associated Disialylated Glycosphingolipid Antigen-Revealing Antibodies Found in Melanoma Patients' Immunoglobulin Repertoire Suggest a Two-Direction Regulation Mechanism Between Immune B Cells and the Tumor. *Front Immunol.* 2019;10:650.
IF: 5,085
- [3] Gorka E, Gézsi A, **Czirbesz K**, Liskay G.: Single Center Retrospective Comparison of the Targeted Combination Therapies in Melanoma Patients. *ELYNS JOURNAL OF CANCER RESEARCH* 2017; 2:107-110.
- [4] Gorka E, **Czirbesz K**, Gézsi A, Liskay G.: Vemurafenib-cobimetinib kombinációs terápia és saját kezdeti tapasztalataink melanoma kezelésében. *Borgyogy Vener Szle* 2017; 93:168-171.
- [5] Kovács P, Pánczél G, Melegh K, Balatoni T, Pörneczy E, Lőrincz L, **Czirbesz K**, Gorka E, Liskay G.: Immunoterápiák pszichológiai vonatkozásai a melanoma komplex és multidiszciplináris kezelésében. *Magy Onkol.* 2016;60(1):22-27.
- [6] Gorka E, Fabó D, Gézsi A, **Czirbesz K**, Liskay G. Distance from Primary Tumor Is the Strongest Predictor for Early Onset of Brain Metastases in Melanoma. *Anticancer Res.* 2016;36(6):3065-3069.
IF: 1,937

- [7] Kovács P, Pánczél G, Balatoni T, Pörnczy E, Lőrincz L, **Czirbesz K**, Gorka E, Melegh K, Liskay G: A melanoma immunterápiájának pszichológiai aspektusai. *Onkológia (az ONCOLOGY magyar kiadása)* 2015;5,93-97.
- [8] Kovács P, Pánczél G, Balatoni T, Pörnczy E, Lőrincz L, **Czirbesz K**, Gorka E, Melegh K, Liskay G.: A melanoma immunterápiájának pszichológiai aspektusai. *ONKOLÓGIA (AZ ONCOLOGY MAGYAR KIADÁSA)* 2015; 2:93-97.
- [9] Borbola K, **Czirbesz K**, Liskay G.: Cutan planocellularis carcinoma Erbitux kezelése. *ONKOLÓGIA (AZ ONCOLOGY MAGYAR KIADÁSA)* 2012; 2:165-167.

Idézhető elsőszerzős absztraktok

- [1] **Czirbesz K**, Balatoni T, Baranyai F, Pánczél G, Kispál M, Danyi T, Fröhlich G, Liskay G.: BRAF-MEK gátló terápia mellékhatásainak összehasonlítása 118 metasztatikus melanomában szenvedő betegnél az Országos Onkológiai Intézetben. *Borgyogy Vener Szle* 2020; 96:286-286.
- [2] **Czirbesz K**, Baranyai F, Imrédi E, Pánczél G, Balatoni T, Kispál M, Danyi T, Fröhlich G, Liskay G.: BRAF-MEK gátló terápiaval elért eredményeink 118 metasztatikus melanomában szenvedő betegnél az Országos Onkológiai Intézetben : retrospektív analízis. *Borgyogy Vener Szle.* 2019; 95: 251-251.
- [3] **Czirbesz K**, Baranyai F, Imrédi E, Kispál M, Pánczél G, Danyi T, Vízkeleti J, Fröhlich G, Balatoni T, Liskay G.: BRAF-MEK gátló terápiaval elért eredményeink 118 metasztatikus melanomában szenvedő betegnél az Országos Onkológiai Intézetben. Retrospektív analízis. *Magy Onkol.* 2019; 63: 1.Supp.:18-18.
- [4] **Czirbesz K**, Geszti F, Gorka E, Pánczél G, Balatoni T, Imrédi E, Kovács P, Melegh K, Kenessey I, Liskay G.: 49 metasztatikus melanomában szenvedő beteg PD-1 gátló terápiaja az Országos Onkológiai Intézetben. *Borgyogy Vener Szle* 2017, 93:258-258.
- [5] **Czirbesz K**, Gorka E, Pánczél G, Liskay G.: Zelboraf terápiaval elért eredményeink 43 metasztatikus melanomában szenvedő betegnél az Országos Onkológiai Intézetben, hosszabb követési idővel. Retrospektív analízis. *Magy Onkol.* 2017;61:Suppl.1. pp. 13-13.
- [6] **Czirbesz K**, Gorka E, Pánczél G, Melegh K, Kovács P, Geszti A, Liskay G.: Efficacy of vemurafenib treatment in 43 metastatic melanoma patient with BRAF mutation. Single-institute retrospective analysis, early real-life survival data with 15.9 months follow up time. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31: 61-61.
- [7] **Czirbesz K**, Gorka E, Melegh K, Imrédi E, Pánczél G, Balatoni T, Liskay G, Geszti A.: Zelboraf terápiaval elért eredményeink 43 metastaticus melanomában szenvedő betegnél az Országos Onkológiai Intézetben, hosszabb követési idővel. Retrospektív analízis. *Borgyogy Vener Szle.* 2016;92: 266-266.
- [8] **Czirbesz K**, Gorka E, Melegh K, Pörnczy E, Horváthy-Kovács A, Antal P, Geszti A, Liskay G.: Zelboraf terápiaval elért eredményeink metastaticus melanoma kezelésében. *Magy Onkol.* 2015; 59 1. Suppl.: 11-12.

- [9] **Czirbesz K**, Gorka E, Horváthy-Kovács A, Pörneczy E, Melegh K, Pánczél G, Kovács P, Liskay G.: Cutan agniosarcoma. Esetbemutató (poszter). *Borgyogy Vener Szle*. 2015; 91:239-239.
- [10] **Czirbesz K**, Gorka E, Kovács F, Pörneczy E, Melegh K, Hetesi K, Antal P, Liskay G.: Clinical report of Sentinel-Node Biopsy in 850 Melanoma Patient: A 5-Year Follow-up study. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014, 27: 1183-1183.
- [11] **Czirbesz K**, Liskay G, Gorka E, Melegh K, Pörneczy E, Antal P.: Vemurafenib kezelés klinikai tapasztalatai melanoma malignumban. *Borgyogy Vener Szle* 2014; 90: 244-244.
- [12] **Czirbesz K**, Gorka E, Kovács F, Antal P, Borbola K, Liskay G.: Melanoma malignumban végzett sentinel nyirokcsomó-biopszia klinikai tapasztalatai 850 beteg adatai alapján az Országos Onkológiai Intézetben. Követéses vizsgálat. *Magy Onkol*. 2013; 57: suppl.1.17-17.
- [13] **Czirbesz K**, Plótár V, Serester O, Liskay G.: BRAF V600 mutáció a malignán melanómában. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11: suppl.7. 44.
- [14] **Czirbesz K**, Gorka E, Kovács F, Antal P, Borbola K, Liskay G.: Melanoma malignumban végzett sentinel nyirokcsomó-biopszia klinikai tapasztalatai 850 beteg adatai alapján az Országos Onkológiai Intézetben. Követéses vizsgálat. *Borgyogy Vener Szle* 2013; 89:156.
- [15] **Czirbesz K**, Borbola K, Pánczél G, Gorka E, Liskay G.: Uveális melanoma malignum, ductalis emlő carcinoma és pulmonalis adenocarcinoma együttes előfordulása. *Borgyogy Vener Szle* 2012; 88:189.
- [16] **Czirbesz K**, Balatoni T, Liskay G.: A psoriasis vulgaris kezelésének késői mellékhatásaként kialakult bőrtumorok. *Borgyogy Vener Szle* 2011; 87:198.