

A malignus melanóma molekuláris klasszifikációja és markerei

Tímár József¹, Hársing Judit², Somlai Beáta²

Semmelweis Egyetem, Klinikai Központ, ¹2. Sz. Patológiai Intézet és ²Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

A malignus melanóma patológiai klasszifikációja az utóbbi években csak az UV-besugárással kapcsolatos jelenségek tekintetében változott. Ugyanakkor megszületett a melanóma molekuláris klasszifikációja, amely a három leggyakoribb génhiba mellett (BRAF, NRAS, CKIT) számos ritkább altípust azonosított. Ezek a markerek azonban nem alkalmasak a jó- és rosszindulatú melanocitás léziók elkülönítésére. Erre a célra az ún. melanómamarkerek sem alkalmasak, mivel ezek döntően a melanosómákat alkotó fehérjék, amelyek elsősorban a differenciáldiagnosztikában nyújtanak segítséget. Újabban in situ hibridizációs eljárásokat alakítottak ki, melyek elég specifikusak a malignus pigmentsejtes léziókra. Újabb gondot okozhatnak az áttéti szövetekben (nyirokcsomó, bél, agy) normálisan is jelen lévő melanociták, mert ilyenkor csak molekuláris eszközökkel lehet a melanómasejteket azonosítani. Magyar Onkológia 57:73-78, 2013

Kulcsszavak: melanóma, molekuláris klasszifikáció, markerek

Pathological classification of malignant melanoma did not change in the past decade, it was just completed with UV-induced skin alterations. A new feature, however, is the establishment of molecular classification of melanoma indicating that beside the most frequent genetic alterations (BRAF, NRAS, CKIT mutations) there is a wide variety of rare molecular subclasses. Unfortunately, none of these genetic alterations can be used to discriminate benign lesions from malignant ones. The frequently used „melanoma” markers are mostly melanosomal markers, therefore they are not helpful for this diagnostic purpose either. More recently, novel FISH kits have been developed analyzing characteristic copy number alterations specific for malignant melanoma. Though melanosomal markers are helpful in differential diagnostics, the presence of normal melanocytes in various tissues (lymph nodes, intestine or brain) requires application of molecular techniques when melanoma metastasis is in question.

Tímár J, Hársing J, Somlai B. Molecular classification and markers of malignant melanoma. Hungarian Oncology 57:73-78, 2013

Keywords: melanoma, molecular classification, markers

Levelezési cím: Dr. Tímár József, Semmelweis Egyetem, 2. Sz. Patológiai Intézet,
1091 Budapest, Üllői út 93. Tel.: 215-6921, e-mail: jtimar@gmail.com

Közlésre érkezett: 2013. április 1. • Elfogadva: 2013. május 20.

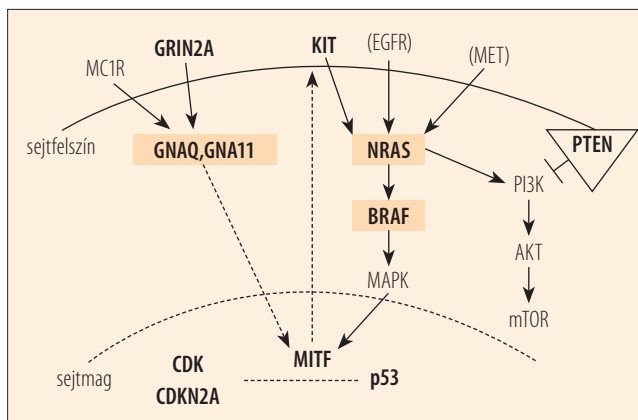
A MALIGNUS MELANÓMA MOLEKULÁRIS KLASSZIFIKÁCIÓJA

A malignus melanóma morfológiai klasszifikációja kialakult és gyakorlatilag változatlan az elmúlt évtizedekben (1, 2). Etiológiáját tekintve a malignus melanómának familiáris, UV-indukált és nem UV-indukált formáit ismerjük, ez utóbbiak az akrolentiginózus, a mukozális és az uveális formák. Az elmúlt évek újdonsága az, hogy az UV-indukált melanómákat két nagy csoportra lehet osztani az UV-expozíció tartama szerint: a krónikus napfénykárosodás jegyeit mutató bőrben keletkező formára (chronic sun-induced damage, CSD) és az intermittáló nagy UV-expozíció talaján keletkező formára (intermittent UV exposure non-CSD) (3).

Az elmúlt évtized megteremtette a malignus melanóma molekuláris (re)klasszifikációját az ún. vezető genetikai hibák felismerése alapján. A nem UV-indukált uveális melanómák esetében a melanokortin receptor (MC1R) jelpálya kis G fehérje géneinek a mutációja jellemző (GNAQ és GNA11). A nem UV-indukált felszíni hámmelanómák esetében (mukozális melanóma és akrolentiginózus melanóma) gyakori (20-30%) a melanocitafunkciót szabályozó stem cell factor receptor KIT gén aktiváló mutációja a GIST tumorokhoz hasonló exonokban, azonban ez együtt jár génamplifikációval is. Érdekes, hogy egy neuronmarker, az NMDA-receptor GRIN2A az UV-indukált dezmozoplasztikus és noduláris melanómák egy kisebb százalékában mutációt szenvedhet (3).

Az UV-indukált melanómák domináló génhibái a növekedési faktor receptor jelpályák RAS-RAF útvonalának hibái: BRAF-mutáció (50%) vagy NRAS-mutáció (20%). Szemben a tüdő vagy a vastagbél adenokarcinómaival, ahol a növekedési faktor receptor maga is genetikailag károsodott lehet (EGFR-mutáció vagy génamplifikáció), UV-indukált melanómák esetében a BRAF/NRAS kettős-va-

1. ábra. A malignus melanóma jelentősebb genetikai eltérései. Mutáns gén: kövérrel szedve



esetekben viszonylag ritka a KIT receptor mutációja, de 7,4%-ban EGFR-amplifikáció található (4). A melanómák fenotípusának szabályozója az MITF transzkripciós faktor, genetikai hibája (génamplifikáció) azonban ritka (<10%). Bár a sejtciklus-szabályozás zavarai igen gyakoriak melanómában, az ezt szabályozó kulcskomponensek genetikai hibái viszonylag ritkák (ciklin D1 10-20%, CDKN2A <10%, p53 <10%). Más daganatokban gyakran aktivált az ún. lipidkináz-jelpálya (AKT-mTOR), és ez áll a melanómára is, melynek háttérében elsősorban a PTEN gátló elem hibája áll (<30%) (3, 5) (1. ábra).

MELANÓMAMARKEREK

Melanómaspecifikus markert nem ismerünk, azok a markerek, amelyeket akár a patológiában, akár laboratóriumi diagnosztikában használnak, valamennyien melanocita-specifikus markerek, és ezek döntő többsége a melanociták sajátos funkciójával, melanintermelésével összefüggő marker. A melanoszóma olyan sejtorganellum, amely a melanintermelést végzi, mely az endoplazmás retikulumból, a Golgi-membránból, a lizoszomális, illetve endoszomális rendszer membránjaiból keletkezik. Négy fejlettségi formája ismert. A korábban pre-melanoszómának nevezett membránvezikulák nem tartalmaznak tirozinázt, viszont DOPA-pozitívak. Az I-es stádiumú melanoszómák így tirozináznegatívak, míg a II-es stádiumú melanoszómák, amelyek fibrilláris elongált struktúrákat is tartalmaznak, már tirozinázpozitívak. A III-as stádiumú melanoszómákban jelenik meg a melanin pigment, és a IV-es stádiumban az alapstruktúra már alig kivehető (2. ábra) (6).

A melanoszómákban három jellegzetes enzimet lehet kimutatni, a tirozinázt, a TRP-1-et és a dopakró-m-tautomerázt (DCT). A tirozináz a tirozinból DOPA-kinont hoz létre. A DOPA-kinonból keletkezik két metabolit, az 5-SC-DOPA, illetve a DOPA-króm. A DOPA-krómot a DCT alakítja tovább indolszármazékokká. Ez utóbbi metabolitokból keletkezik az eumelanin (DHI-melanin). A DOPA-kinonból ciszteinútvonalon feomelanin keletkezik.

A TRP-1 elsősorban nem mint pigmentmetabolizáló, hanem chaperonszerű fehérje, amely a tirozináz enzim funkcióját befolyásolja. A melanoszómák strukturális komponensei közül a legismertebb a gp100 vagy Pmel17, amely a melanoszómák fibrilláris komponensét alkotja, és az I. és II. stádiumú melanoszómákban már kimutatható (2. ábra). A melanoszómákban egy másik strukturális fehérjét is találhatunk, ez pedig a MART-1 vagy Melan-A, amelyet korábban melanómaspecifikus antigénnek ismeretek, melyet a T-sejtek ismernek fel, de ez is gyakorlatilag melanoszomális fehérje. A melanocitáknak vannak sajátos receptorai, amelyek erre a sejttípusra jellemzőek, ezek

közül a legfontosabb a melanokortin-1-receptor (MC1R), amely G-protein kapcsolt receptor, és a PKA jelátviteli úton aktiválódik (6).

A melanociták és a melanómák is expresszálnak egy jellegzetes kalciumkötő fehérjét, az S100-at, amelynek két formája (α és β) ismeretes, melyek homodimereket képeznek: melanómákban a β -izoforma expresszálódik (7). Ez nem melanómaspecifikus, mert a legtöbb endokrin sejt-típus is expresszálja, közöttük a gliómák, Schwannomák, neuroblasztómák, de a Langerhans-sejtek is. A melanociták neuroektodermális eredetűek, és e sejt-típusok fejlődése során a neuronspecifikus enoláz (NSE) a fejlődés korai stádiumában jelen van. Az NSE a glikolitikus útvonalban elhelyezkedő enzim, számos, nem csak neuroektodermális eredetű daganatban emelkedett szintet mutat, köztük a melanómákban is.

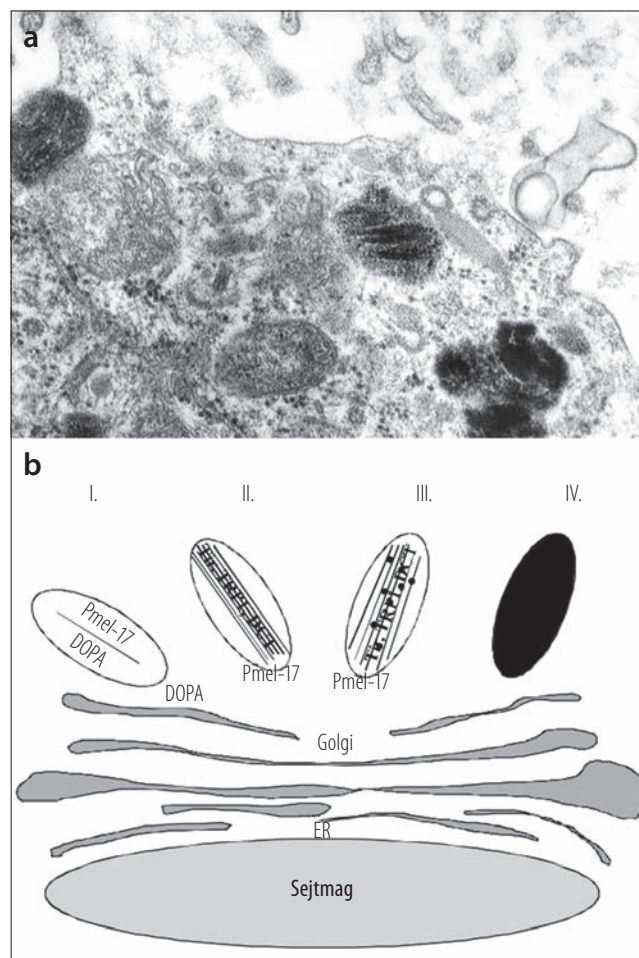
A melanocitákban és melanómasejtekben számos glikoprotein expresszálódik, melyek egy része tumormarkerként vagy tumorantigénként szerepelhet. Ezek között az egyik legismertebb a TA90 tumorasszociált glikoprotein, amely immunogenitása miatt a melanómaellenes immunválaszban is szerepet játszik, és újabban azért merült fel jelentősége a melanóma kimutatásában, mert érzékeny PET-eljárásokat lehetett kidolgozni, amelyek a TA90 expressziója alapján azonosítják a metasztatikus daganatszövetet. A melanómák expresszálják az NG2 kondroitinszulfát típusú proteoglikánt, mely egy 200-250 kD-os transzmembrán fehérje. Felhasználását a diagnosztikában az limitálja, hogy nagyon nehéz az immunológiai kimutatása a paraffinba ágyazott szövetekből. A melanómák számos daganatantigént expresszálnak, ezek között a diagnosztikában jelentősége van a MAGE3 csoportnak. A melanociták és melanómák egyik legfontosabb transzkripciós faktora az MITF, mely a melanociták differenciálódásáért felelős transzkripciós faktor, amely a melanómákban is megőrzi a funkcióját.

A fentiekben említett valamennyi melanómamarker gyakorlatilag melanocitamarker, és ezért felhasználása a melanóma differenciáldiagnosztikájában limitált (6, 7). Éppen ezért intenzíven folyik olyan markerek kutatása, amelyek a melanocita-melanóma differenciáldiagnosztikában is segítséget tudnának nyújtani. A DNS-csip módszerek elterjedésével számos vizsgálatban tanulmányozták a melanómák expressziós mintázatát, hogy olyan géneket azonosítsanak, amelyek preferenciálisan a melanómákban expresszálódnak, de az eddigi vizsgálatok csak melanocitagéneket tártak fel. Az általunk folytatott ez irányú vizsgálatok több olyan gént azonosítottak, amelyek melanómaspecifikus expressziót mutatnak, és amelyek a naevusokban nem expresszálódnak. Ezek között a retinoblasztómaszerű p107-es fehérje, a rianodinreceptor-2 kalciumcsatorna és a ciklin E fehérje érdemel említést (8). A melanómák genetikai vizsgálatai számos el-

térést azonosítottak, azonban ezek döntő többsége naevusokban, illetve diszplasztikus naevusokban is kimutatható. Ilyen genetikai eltérés a mikroszatellita-instabilitás, amely a melanómák 10%-ában, de már a naevusok 10%-ában is kimutatható. Gyakori genetikai hiba a heterozigótaság elvesztése (LOH) számos gén esetében, azonban ezek jelentős része szintén már kimutatható a naevusokban is.

Ebből a szempontból érdekes lehet a továbbiakban az apoptotikus proteázaktiváló faktor-1 génre vonatkozó heterozigótaság elvesztése, mert úgy tűnik, hogy érzékeny melanómamarker lehet (9). A melanómák leggyakoribb genetikai eltérései a BRAF, illetve az NRAS gén mutációja, azonban mindkettő nagy gyakorisággal fordul elő már a naevusokban és diszplasztikus naevusokban. A p53 vagy p16 inaktíváló mutációja kisebb gyakorisággal előfordulhat,

2. ábra. Melanoszóma- és melanómamarkerek kapcsolata. a) Különböző érettségű melanoszómák elektronmikroszkópos képe. b) A melanoszóma érése és használható markereinek sémája. Tir=tirozináz, TRP1=tirozináz-csatolt fehérje-1, DCT=dopakró-m-tautomeráz, ER=endoplazmás retikulum



azonban egyik mutáció sem tekinthető melanómaspecifikus genetikai eltérésnek, mivel prekursor léziókban is jelen lehet. Fentiek alapján melanómaspecifikus génről vagy antigénről nem tudunk, az eddig használt markerek valamennyien az egész melanocitavonalra jellemzőek, és a jóindulatú vagy diszplasztikus melanocitáléziókban is kimutathatóak.

A kromoszomális instabilitás (CI) a malignus genotípus jellemzője, aminek eredménye a genom egyes területeinek vesztese, illetve fokális amplifikációja. Korai komparatív genomialis hibridizációs vizsgálatok, majd a korszerű teljesgenom-szekvenálási eredmények kimutatták, hogy a melanómákat e kromoszomális jellemzők alapján el lehet különíteni a naevusoktól és diszplasztikus naevusoktól. Ugyanakkor ezeknek az eljárásoknak a mindennapi rutinban történő használata nem lehetséges és túl költséges. Az elmúlt évtizedben ezért a gyakori és melanómára jellemző genomikai eltérésekre alapozva a mindennapi rutinban használható in situ hibridizációs módszereket fejlesztettek ki, és ezek közül egy bevezetésre került a rutindiagnosztikába is (10). A kit 4 színű fluoreszcens detekciós teszt, amely a 6. kromoszóma centromer próbáját (cep6), az ezen lévő RREB gén 6p25 és MYB gén 6q23 próbáit, valamint a ciklin D1 gén 11. kromoszóma q13 próbáját tartalmazza (11). Kiértékeléskor 4 feltétel legalább egyikének teljesülése szükséges a melanóma valószínűsítéséhez: a sejtek több mint 38%-a >2 jelet tartalmaz a CCND1-re vagy a sejtek több mint 55%-a több jelet tartalmaz a 6p25-re, mint a cep6-ra, a sejtek több mint 40%-a kevesebb MYB jelet tartalmaz, mint a cep6, illetve ha a sejteknek több mint 29%-a kettőnél több RREB1 jelet tartalmaz. E kritériumok használatával 95,4%-os specificitás és 86,7%-os szenzitivitás volt elérhető. Egy későbbi kiterjesztett validációs elemzésben a határértékeket a CCND1 esetében 19%-ra, míg az RREB1 esetében 16%-ra csökkentették, de a szenzitivitás és specificitás nem változott (10).

MELANÓMAMETASZTÁZIS AZONOSÍTÁSA

Bőrléziók

In transit vagy szatellitatumorok azonosítása során a differenciált vagy amelanotikus melanómák esetében immunhisztokémiai vizsgálathoz elsősorban az S-100 β fehérje elleni antitesteket kell használni, de célszerű több markert is vizsgálni, miután a melanóma különböző antigénjeinek expressziója igen heterogén, egy-egy tumor esetében igen alacsony szinten lehet. Célszerű egy melanoszomális és egy nem melanoszomális markert kombinálni, éppen a pigmentáció eltérő szintje miatt. A melanoszomális markerek közül a patológiai vizsgálatok során a Melan-A vagy MART-1 jól használható, de miután ez késői melanoszomamarker, ennél érzékenyebbnek tűnik a tirozináz használata, amely korai

melanoszomális marker, hasonlóan a HMB45 antitesttel kimutatható pmel17/gp100 antigénhez. Nem melanoszomális markerként az S100 β használható. E markerek kombinálásával a melanómák azonosítása gyakorlatilag 100%-os lehet, azonban ha csak egy markert használunk, igen nagy eltérések lehetnek a detektálás sikerében.

Nyirokcsomóáttétek

A nyirokcsomók esetében a melanómasejtek kimutatásának problémája az, hogy fals pozitív és negatív eredményeket is adhat. A pigmentált sejtek kimutatása a nyirokcsomókban nem feltétlenül jelenti a melanómasejtek azonosítását, hiszen melanociták előfordulhatnak a nyirokcsomókban is. Ahogy korábban jeleztük, a melanómamarkerek egyben melanocitamarkerek is, tehát az erre alapozott vizsgálat félrevezető lehet, ezért a morfológiai paraméterekkel való összevetést is meg kell tenni. Kisebb sejtcsoportok esetében a citológiai abnormalitások jelenléte segíthet e sejteknek a normális melanocitáktól való elkülönítésében. A metasztatikus melanóma immunhisztokémiai detektálásának problémája az, hogy a kisebb sejtcsoportok, illetve az egyedi sejtek megtalálása attól (is) függ, hogy sorozatmetszetekből mennyit készítünk egy adott nyirokcsomóból. Alternatív módszerként kidolgozták a molekuláris biológiai diagnosztikát, amely ugyanazon melanoszomális géneket használja. A probléma itt is ugyanaz, mint amit a melanómaantigének azonosításánál már említettünk, hogy az egy markerre alapozott detektálás nem elég érzékeny, ezért egyre inkább terjed a többmarkeres detektálás. Különböző vizsgálatok szerint az immunhisztokémiailag, illetve HE-metszetek alapján negatív nyirokcsomók esetében a molekuláris biológiai vizsgálat az őrszemnyirokcsomók felében képes legalább egy melanómamarkert, és egy másik negyedében több mint egy melanómamarkert azonosítani. Hogy ennek a molekuláris detektálásnak mekkora a klinikopatológiai jelentősége, azt az mutatja, hogy önmagában egy pozitív marker kimutatása az őrszemnyirokcsomókban nem változtatja meg a beteg progresszióig eltelt túlélését. Ugyanakkor a kettő, illetve több molekuláris markerre alapozott kimutatás rövidebb betegségmentes, illetve teljes túléléssel társul (12–14). A probléma az, hogy ezek a gének nagyon alacsony szinten expresszálódnak a vizsgált metasztatikus szövetben. A nyirokcsomók esetében a legérzékenyebb molekuláris eljárás a valós idejű polimeráz-lánreakcióval végrehajtott vizsgálat, és ezek esetében a MART-1 melanómaantigént vagy a PAX-3 transzkripciós faktor expresszióját használták, így egy marker alkalmazásával is megfelelő érzékenységet lehetett elérni (15). Természetesen ugyanazon problémával szembesülünk itt is, mint más őrszemnyirokcsomó-vizsgálat esetében, hogy a markervizsgálatra felhasznált nyirokcsomórész-

let nem vizsgálható patológiailag, illetve a nyirokcsomónak csak egy részét vizsgálva esély van arra, hogy fals negativitást kapunk, hiszen a nyirokcsomó másik patológiailag feldolgozott részében is előfordulhatnak áttéti daganatsejtek.

A fentiek alapján el kell dönteni, hogy molekuláris vizsgálatra használjuk az őrszemnyirokcsomót vagy patológiai feldolgozásra. Ez utóbbi esetben azt sorozatmetszetekben kell vizsgálni. Miután a melanóma prognózisát nemcsak az érintett nyirokcsomók száma, hanem az adott nyirokcsomóban lévő daganatszövet mennyisége is befolyásolja, a stádiummeghatározáshoz a makroszkópos, illetve mikroszkópos áttét pontos méretének meghatározását kell elvégezni. A molekuláris eljárás egyrészt túl érzékeny, másrészt fontos morfológiai adatokról nem ad felvilágosítást, így a mai klinikai igényeknek nem igazán megfelelő.

Zsigeri áttét

Az alkalmazott módszer attól függ, hogy milyen módon nyerünk mintát az adott szövetből. A citológiai minták esetében a morfológia mellett célszerű immunhisztokémiát, illetve molekuláris eljárásokat alkalmazni. Tisztában kell azonban lennünk azzal, hogy melanociták a bőrön kívül más szervben is jelen lehetnek, így a gasztrointesztinális traktus nyálkahártyájában, illetve a központi idegrendszer lágyagyburkában is. Ennek megfelelően melanocita-antigének kimutatása e területeken önmagában nem feltétlenül jelenti melanómasejtek jelenlétét. Más szövetekben azonban – és itt a máj és a tüdő lehet két olyan terület, ahol ennek jelentősége van – a melanómaantigének, illetve melanociter gének és antigének kimutatása gyakorlatilag melanómaspecifikusnak tekinthető. Immunhisztokémiailag az S100 β használata veszélyes, mert a Langerhans-sejtek, illetve idegi sejtek jelenléte zavarhatja a kimutatást, ezért célszerű a melanoszomális antigének használata, így a tirozináz, TRP1, DCT, illetve a MART-1 antigéné.

Csontvelő, perifériás vér

A keringő egyedi melanómasejtek kimutatásának kétféle módszere van, a melanómasejtek által szekretált proteinek detektálása, illetve a tumorsejtek direkt kimutatása. Ugyanazon molekuláris vagy immunhisztokémiai markereket célszerű használni, mint amit a szöveti kimutatás során használunk. A vérben sajnálatos módon ritkán használják a MART-1 és a tirozináz kimutatását, pedig ezek immunhisztokémiai vagy molekuláris detektálása specifikus és érzékeny módszer. Jóval szélesebb körben használják az S100 β szérumszintjének a kimutatását, amivel az a probléma, hogy ennek szenzitivitása I. és II. stádiumban gyakorlatilag minimális, és csak a III. és IV. stádiumban lehet megbízhatóan alkalmazni (16). Tudni kell azonban,

hogy az S100 β nem melanómaspecifikus, és számos nem daganatos betegségben is megemelkedhet a szérumszintje. A neuronspecifikus enoláz (NSE) gyakorlatilag kiesik a progrediáló melanóma diagnosztikájából és a terápia monitorizálására szolgáló vizsgálatok eljárások közül. Egyes szerzők a melanómainhibitoros aktivitás (MIA) kimutatását használják, melynek azonban a szenzitivitása alacsony, az összehasonlító vizsgálatok szerint nem tudja felülmúlni az S100 β diagnosztikus képességét.

A csontvelőben, illetve a perifériás vérben a tirozináz enzim kimutatását elsősorban molekuláris módszerrel célszerű végezni. A melaninprekursorok kémiai, illetve HPLC-s kimutatásai közül a 5-S-ciszteinil-DOPA (5-SCD) szérumszintjének a vizsgálata igen széles körben tesztelt eljárás, melyről kiderült, hogy kevésbé érzékeny, mint az S100 β (17). Valószínűleg itt a probléma az, hogy a melanómák melanint termelő képessége eltérő, mely heterogenitás a melanoszomális pigmentek kimutatásában is megnyilvánul. Ezért célszerű egy korábbi melanoszomális differenciációs gén vagy fehérje kimutatására alapozni az ilyen markervizsgálatokat, mint amilyen a tirozináz vagy a gp100/pmell17, melyek a korai melanoszomális stádiumokban már jelen vannak, tehát így szérumszintjük vagy génextpressziójuk kimutatása kevésbé függ a melanoszomális rendszer daganatokban történő károsodásától.

A szérum-LDH-aktivitás az utóbbi időben fontos progressziós markerré lépett elő, amely az előrehaladott, IV. stádiumú melanómák esetében egyértelmű negatív prognosztikus markerként szerepel. Az LDH-szint még az S100 β szérumszintjénél is érzékenyebb progressziós marker, amely egyértelműen összefügg a betegek túlélésével (17). Az egyetlen probléma az, hogy minden szövetszéteséssel járó folyamatban is megemelkedik az LDH-szint, tehát egyszeri elvégzése nem elegendő, ezt néhány hónapon belül ismételni kell, és az ismételt emelkedésnek van prognosztikus jelentősége. Az LDH ugyanakkor nem melanómaspecifikus marker. Vajon akkor miért függ össze az LDH-szint a daganat progressziójával az előrehaladott melanómák esetében? Nagyon fontos tudni azt, hogy az LDH enzim expressziója a szöveti hipoxiával függ össze. Normális szövetekben hipoxia esetén a hipoxia transzkripció faktor (HIF) aktivitásának megindulásával számos olyan gén kapcsolódik be, amelyek a hipoxia leküzdésében játszanak szerepet, melyek egyike az LDH. Melanómák esetében (is) az LDH-expresszió fokozódása a tumorszöveti hipoxiával áll kapcsolatban. Korai stádiumban a hipoxiás/nekrotikus területek ritkák, így az LDH-szint nem emelkedett. Ezzel szemben a III. stádiumban már makroszkopikus nyirokcsomóáttétek is kialakulhatnak, és megemelkedhet az LDH-szint. Mindaddig, amíg ennél érzékenyebb indikátort nem találunk, nyilvánvalóan ez a marker fogja dominálni a IV. stádiumú betegek progressziójának monitorozását is.

IRODALOM

- Orosz Zs. A melanoma malignum patológiai diagnosztikájának buktatói. Magyar Onkológia 47:27–41, 2003
- Plótár V, Orosz Zs, Tóth E, Szentirmay Z. A melanoma malignum hisztopatológiai prognosztikus faktorai. Magyar Onkológia 51:39–46, 2007
- Tímár J, Barbai T, Győrffy B, Rásó E. Understanding melanoma progression by gene expression signatures. Chapter 2. Cancer Genomics. Ed. Pfeiffer U, Springer, Dordrecht 2013, pp. 47–79
- Rákósy Z, Vizkeleti L, Ecsedi S, et al. EGFR gene copy number alterations in primary cutaneous malignant melanomas are associated with poor prognosis. Int J Cancer 121:1729–1737, 2007
- Vidwans SJ, Flaherty KT, Fisher DE, et al. A melanoma molecular disease model. PLoS One 6:e18257, 2011
- Hearing VJ. Biogenesis of pigment granules: a sensitive way to regulate melanocyte function. J Dermatol Sci 37:3–14, 2005
- Torabian S, Kashani-Sabet M. Biomarkers for melanoma. Curr Opin Oncol 17:167–171, 2005
- Deli T, Varga N, Ádám A, et al. Functional genomics of calcium channels in human melanoma cells. Int J Cancer 121:55–65, 2007
- Mustika R, Budiyo A, Nishigori C, et al. Decreased expression of Apaf-1 with progression of melanoma. Pigment Cell Res 18:59–62, 2005
- Gerami P, Zembowicz A. Update of fluorescence in situ hybridization in melanoma. Arch Pathol Lab Med 135:830–837, 2011
- www.Abbott.com
- Takeuchi H, Morton DL, Kuo C, et al. Prognostic significance of molecular upstaging of paraffin-embedded sentinel lymph nodes in melanoma patients. J Clin Oncol 22:2671–2680, 2004
- Thomas JM. Time to re-evaluate sentinel node biopsy in melanoma post-multicenter selective lymphadenectomy trial. J Clin Oncol 23:9443–9444, 2005
- Voit C, Kron M, Rademaker J, et al. Molecular staging in stage II and III melanoma patients and its effect on long-term survival. J Clin Oncol 23:1218–1227, 2005
- Abrahamsen HN, Sorensen BS, Nexø E, et al. Pathologic assessment of melanoma sentinel nodes: a role for molecular analysis using quantitative real-time reverse transcription-PCR for MART-1 and tyrosinase messenger RNA. Clin Cancer Res 11:1425–1433, 2005
- Bánfalvi T, Udvarhelyi N, Orosz Z, et al. Heterogeneous S-100B protein expression patterns in malignant melanoma and association with serum protein levels. Oncology 64:374–379, 2003
- Bánfalvi T, Boldizsár M, Gergye M, et al. Comparison of prognostic significance of serum 5-S-cysteinyl-dopa, LDH and S-100B protein in stage III–IV malignant melanoma. Pathol Oncol Res 8:183–187, 2002

HIRDETMÉNY

A MAGYAR PATHOLOGUSOK TÁRSASÁGA ÉS A MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA

által 2012. évre meghirdetett

„A digitális patológia alkalmazásának lehetőségei
a XXI. századi betegellátásban”

című

KROMPECHER ÖDÖN

pályázat nyertese:

I. helyezést ért el: „Gleason” jeligével Székely Nóra Anna SE ÁOK V. évf. hallgató

II. helyezett: „Foxtrot” jeligével Varga Anna Veronika SE ÁOK V. évf. hallgató

III. helyezett: „Tejeskávét” jeligével Jakab Zsófia Lilla SE ÁOK IV. évf. hallgató

Budapest, 2013. március

MAGYAR PATHOLOGUSOK TÁRSASÁGA

és

MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA
VEZETŐSÉGE