

A malignus melanoma genetikai sokszínűsége és immunológiai jellemzői a terápiás paletta tükrében

Doma Viktória dr.^{1,2} ■ Gulya Ernő dr.³

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Patológiai Intézet, Budapest

²Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház, Bőrgyógyászati Osztály, Székesfehérvár

³Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Honvédkórház, Budapest

A malignus melanoma pigmentsejtekből kiinduló, későn felfedezve igen agresszív, folyamatosan növekvő incidenciájú, bármely korosztályt érintő daganatos megbetegedés. Leggyakoribb formája meglévő hajlamosító tényezők (bőr-, szem-, hajszín, anyajegyek, pozitív családi anamnézis) talaján hozzáadódó környezeti faktorok (napégés) hatására a kültakarón, vagyis minden orvos számára könnyen vizsgálható helyen alakul ki. Sikeres kezelésének alapja továbbra is a korai diagnózis és műtéti eltávolítás. Áttétek jelentkezésekor a klasszikus, bár melanoma esetén csekély sikerrel kecsgetető kemo- és sugárterápia mellett, illetve helyett ma már új, molekuláris genetikai kutatásokon alapuló célzott terápiás szerek, valamint a gátolt tumorelles immunválaszt a fék alól felszabadító immunterápiás gyógyszerek is rendelkezésre állnak. Az összefoglaló közleményben a szerzők régi és új ismereteket igyekeznek rendszerezni és terjeszteni, bármely, a téma iránt mélyebben érdeklődő gyógyító szakma képviselőjének átnyújtani. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(15), 583–591.

Kulcsszavak: malignus melanoma, célzott terápia, jelátviteli útvonal, immunterápia

Genetic diversity and immunological characteristics of malignant melanoma: the therapeutic spectrum

Malignant melanoma, originating from pigment cells, is a highly aggressive tumour affecting patients of any age group. Its incidence is rapidly growing. The most common form can be easily diagnosed by any physician. There are some well-known genetic (skin-, eye-, hair colour, naevi, melanoma in the personal/family history) and environmental (ultraviolet radiation) predisposing factors. Treatment is based on early diagnosis and excision. When metastasis occurs, the traditional chemo- and radiotherapy gives a low response rate. Recently some newly approved targeted therapies and immunomodulant drugs have become available. This review focuses on the classification and novel therapeutic approaches of malignant melanoma to provide guidance to clinicians.

Keywords: malignant melanoma, targeted therapy, signal pathway, immunotherapy

Doma, V., Gulya, E. [Genetic diversity and immunological characteristics of malignant melanoma: the therapeutic spectrum]. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(15), 583–591.

(Beérkezett: 2015. január 15.; elfogadva: 2015. február 19.)

Rövidítések

ABL = Abelson-tirozinkináz; ADCC = ellenanyagfüggő celluláris citotoxicitási reakció; AKT = proteinkináz-B; ALM = acrolentiginosus melanoma; BCG = bacillus Calmette–Guérin; BCL-2 = B-sejtes lymphoma gén 2; BCR = töréspontklaszter-régió; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog

B; CDK2 = ciklindependens kináz 2; CDKN2A = ciklindependens kináz inhibitor 2A; C-KIT = cellular homolog of the v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog; CSD = krónikus napfényártalom; CTLA-4 = citotoxikus T-lymphocytá antigén 4; DNMT = DNS-metiltranszferáz; DTIC = dakarbazin; EMA = European Medicine Agency;

FDA = U. S. Food and Drug Administration; GIST = gastrointestinalis stromalis tumor; G1 fázis = a sejtciklus kezdő szakasza; HDAC = hiszton-deacetiláz; HE = hematoxilín-eozin festés; IL-2 = interleukin-2; K-RAS = GTP-kötő fehérje; LDH = laktátdehidrogenáz; LMM = lentigo maligna melanoma; MAPK = mitogénaktivált proteinkináz; MART-1 = T-sejtek által felismert melanoma-antigén; MC1R = melanokortin receptor; MEK = MAPK/ERK kináz; MITF = mikroftalmia asszociált transzkripció faktor; MM = malignus melanoma; mTOR = mammalian target of rapamycin; MuM = nyálkahártya-melanoma; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; NK-sejtek = természetes ölüsejtek; NM = nodularis melanoma; nem CSD = intermittáló napfényártalom; N-RAS = GTP-kötő fehérje; OPN = osteopontin; PD-1 = programozott sejthalál receptor 1; PDGFR = trombocytaredetű növekedési faktor receptor; PI3K = foszfatidil-inozitol 3 kináz; PTEN = foszfatáz és tenzinhomológ; p16INK4A = tumorsuppresszor; p53 = tumorsuppresszor; Rb = retinoblastoma; S fázis = DNS-megkettőződés; SLND = őrszemnyirokcsomóbiopszia; SSM = felszínesen terjedő melanoma; S-100 = melanocyták, melanomasejtek, endokrin sejtek által expresszált kalciumkötő fehérje; TIL = tumorinfiltráló lymphocyták; TNM = tumor-nyirokcsomó-metasztázis kritériumrendszer

A malignus melanoma a legagresszívebb és legimmunogénebb daganatok közé tartozik. Az elmúlt évtizedekben a fehér bőrűek között folyamatosan és a legtöbb ráknál nagyobb mértékben nőtt az előfordulása. Jóllehet, csupán az összes bőrdaganat 3–5%-át teszi ki, ennek ellenére a bőrrák okozta halálozás körülbelül 75%-áért felelős [1]. Negrid populációban a betegség megjelenése hússzor ritkább, és esetükben a napfénynek nem kitett, kevésbé pigmentált, szőrrel nem borított területeken (tenyér, talp, köröm alatt) jelentkezik [2] acrolentiginosus melanoma formájában. Általánosságban a tumorok előfordulási gyakorisága a megélt életevek számával emelkedik, így a melanomáé is, ugyanakkor a 25–29 éves korosztályban a nők leggyakoribb rosszindulatú daganata [3]. E látszólagos ellentét a sporadikus melanoma kialakulásában szerepet játszó, bizonyítottan legfontosabb tényezővel, az ultraibolya sugárzással oldható fel. A fiatal női korosztály magasabb incidenciáját az órájuk jellemző, intermittáló, intenzív UV-sugárzással hozzák összefüggésbe, azonban az évek során elszenedett, bőrben kumulálódó UV-sugárzás DNS-károsító hatása a bőrből kiinduló laphám eredetű daganatok mellett a melanoma rizikóját is növeli [4]. Magyarországon évente 300–400 beteg metasztázáló melanoma miatti halálával kell számolni [5]. A fent részletezett epidemiológiai adatok, az utóbbi években jelentkező új osztályozási rendszerek, a szélesedő terápiás paletta miatt az egyik legagresszívebb tumorral kapcsolatos ismereteinket mindig időszerű frissíteni és összefoglalni, hiszen az orvosi munkánk alapját képező fizikális vizsgálat során bármely szakma képviselője találkozhat a malignus melanomával.

A melanoma klasszifikációja

A melanoma pigmenttermelő melanocytasejtek malignus transzformációja révén keletkezik. Mivel a melanocyták a neuroectodermából származó, ugyanakkor a velőcső záródása során onnan kimaradó, a dúcléccet alkotó sejtekből keletkeznek, az embriogenezis során sejtmigráció által számos szervbe eljuthatnak.

A cutan melanoma leginkább a törzs bőréről (főként férfiakra jellemző) és az alsó végtagról (főként nőkre jellemző) indul ki. Kialakulásában az ultraibolya sugárzáson kívül a gyermekkori napégéseknek [6], a világos bőr-, szem- és hajszínnel [7], a már meglévő típusos és atípusos naevusok számának (dysplasticus naevus szindróma) [8], családi vagy a személyes anamnézisben szereplő korábbi melanomának és egyéb bőrdaganatnak [9] van jelentősége.

Hisztológiai besorolás

Hisztológiai osztályozás esetén alapvető kérdés az *in situ* és invazív melanoma közötti különbség megvonása, vagyis a bazálmembrán átlépésének vagy respektálásának megfigyelése. Ezen túlmenően az invazív cutan melanoma négy altípusának elkülönítése prognosztikus és klinikopatológiai jelentőséggel bír. A melanomák 60–70%-a felszínesen terjedő (SSM), 10–15%-a nodularis (NM), kisebb részük lentigo maligna talaján kialakuló (LMM) és acrolentiginosus (ALM) melanoma csoportba sorolható a ritkábban előforduló spitzoid vagy desmoplasticus melanoma mellett, ugyanakkor bizonyos szövettani képnél a „nem osztályozható” megjelölést kényszerül használni a patológus. A hisztológiai leletnek egyéb, a prognózis szempontjából fontos paraméterekre is ki kell térnie: tumorvastagság (Breslow-index), az invázió szintje (Clark-szint), növekedési fázis (horizontális, vertikális), mitotikus ráta, exulceratio, regresszió, perineurális és lymphovascularis invázió, tumort infiltráló lymphocyták, sebészi szélek daganatos érintettsége és az elváltozástól mért távolsága, satellitosis, domináns sejtípus [10]. A prognózist befolyásoló tényezők magas száma jól jelzi, milyen nehéz a betegség várható kimenetét illetően nyilatkozni. A terület a mai napig intenzív kutatások tárgyát képezi. A fentiekben kívül a mindennapi klinikai gyakorlatban alkalmazott, prognosztikai szempontból jelentős őrszemnyirokcsomó biopsziája (SLND) mellett további, nem specifikus markerek, mint a szérum-LDH-, S-100-szint is meghatározhatóak. Emellett főként az alábbi gének eltéréseinek tulajdonítanak prediktív szerepet: BCL-2, CDK2, MART-1, OPN [11].

TNM-klasszifikáció

A korábbi, 2002. évihez képest a 2009-es új TNM-klasszifikáció is jelzi, hogy a kutatás és a klinikum próbál lépést tartani egymással, hogy pontosabb kórjósággal jobban tervezhető terápiás lépéseket állíthassanak fel. Az

egyik újdonság egy olyan faktor feltüntetése az exulceratio mellett, amely korai, 1 mm-nél vékonyabb melanoma esetén is – rengeteg betegadatot feldolgozva – előre jelezte az áttétképzés kialakulásának esélyét. Ez a vertikális növekedési fázist jellemző mitózisindex. További változás, hogy a regionális nyirokcsomók vizsgálata esetén az áttét mérete helyett akár egyetlen metasztatikus sejt kimutatása (csupán immunhisztokémiával) pN+ stádiumot jelent, ami a jelenleg érvényben levő protokollok alapján radikális blokkdissectiót von maga után [12].

Osztályozás kiindulási szövet alapján

Kiindulási helyük szerint a leggyakrabban előforduló cutan melanomán (91%) kívül megkülönböztetünk ocularis (5%, leggyakrabban uveáról, ritkábban conjunctiváról), mucosalis (1,5%, leggyakrabban fej-nyaki régióból, majd csökkenő valószínűséggel anorectalis területről, genitourinális traktusból), leptomeningealis és ismeretlen helyről kiinduló (spontán regrediáló) melanomát [13].

UV-sugárzással összefüggő osztályozás

Etiológiáját tekintve újabban UV-sugárzás indukálta (SSM, NM, LMM) és nem UV-sugárzás indukálta (ALM, MuM, UM) melanomát különítünk el. Tovább boncolva az UV indukálta melanomákat az UV-expozíció időtartama szerint krónikus UV-sugárzásnak kitett (CSD-melanoma) bőrön (arc, fülek, nyak) kialakuló, illetőleg intermittáló, de intenzív UV-sugárzásnak kitett (nem CSD-melanoma) bőrön (törzs, végtagok proximális része) jelentkező formát kapunk [14].

Az új klinikopatológiai beosztásokra azért volt szükség, mert általuk a melanoma genetikai heterogenitásában fő csapásvonalak jelölhetőek ki, amelyek mentén az évtizedeken át csekély sikerrel kecsegtető klasszikus kemoterápia mellett molekulárisan célzott terápia tervezhető.

Kemoterápiától a célzott terápián át a személyre szabott medicináig

A hagyományos kemoterápiák hatása – amelyek a sejtek osztódását gátolják – arra a megfigyelésre épült, hogy a daganatos sejteket a környezetüknél fokozottabb osztódási képesség jellemzi. Ebből következik, hogy az általuk kifejtett hatás nem szelektív: pusztítják a szervezetünkben fiziológiásan is gyorsabban osztódó vékonybélhámsejteket, a hajhagyma sejteit, a vér sejtjes alkotóinak csontvelői előalakjait. Ez vezet a jól ismert mellékhatásokhoz. Alapvetően a melanoma nagyfokú sugár- és kemoterápia-rezisztenciával rendelkezik. Áttétes beteg monoterápiája során 20% alatti válaszarányt sikerül mindössze elérni a nemzetközi irányelvekben (NCCN) meghatározott kemoterapeutikumokkal (dakarbazin,

ciszplatin, temozolomid), amely szerek közül egyedül a dakarbazint (DTIC) törzskönyvezte az FDA (1970) melanoma indikációban [15].

Azonban a célzott terápiát a daganatsejtekre jellemző, azokat a normál testi sejtektől megkülönböztető molekulákra tervezték. Előfordul, hogy egy bizonyos daganattípusban a sejtműködésnek többféle szabályozási zavarát is feltárták, amelyek célpontként szolgáltak a gyógyszerfejlesztések során. Ezért kell személyre szabott vizsgálattal azonosítani az egyénben fellelhető, az irodalomban leírt molekuláris szintű eltéréseket, amelyekre kifejlesztett gyógyszerek terápiás reménnyel kecsegtetnek. Tehát míg a múltban a meglévő kevés hatóanyaghoz rendelték hozzá a beteget, addig a mai klinikai onkológiai gyakorlatban egyre jobban elterjedőben van az a szemlélet, hogy egyes betegekre, betegcsoportokra tervezzenek hatóanyagot. Ezt nevezzük személyre szabott gyógyításnak.

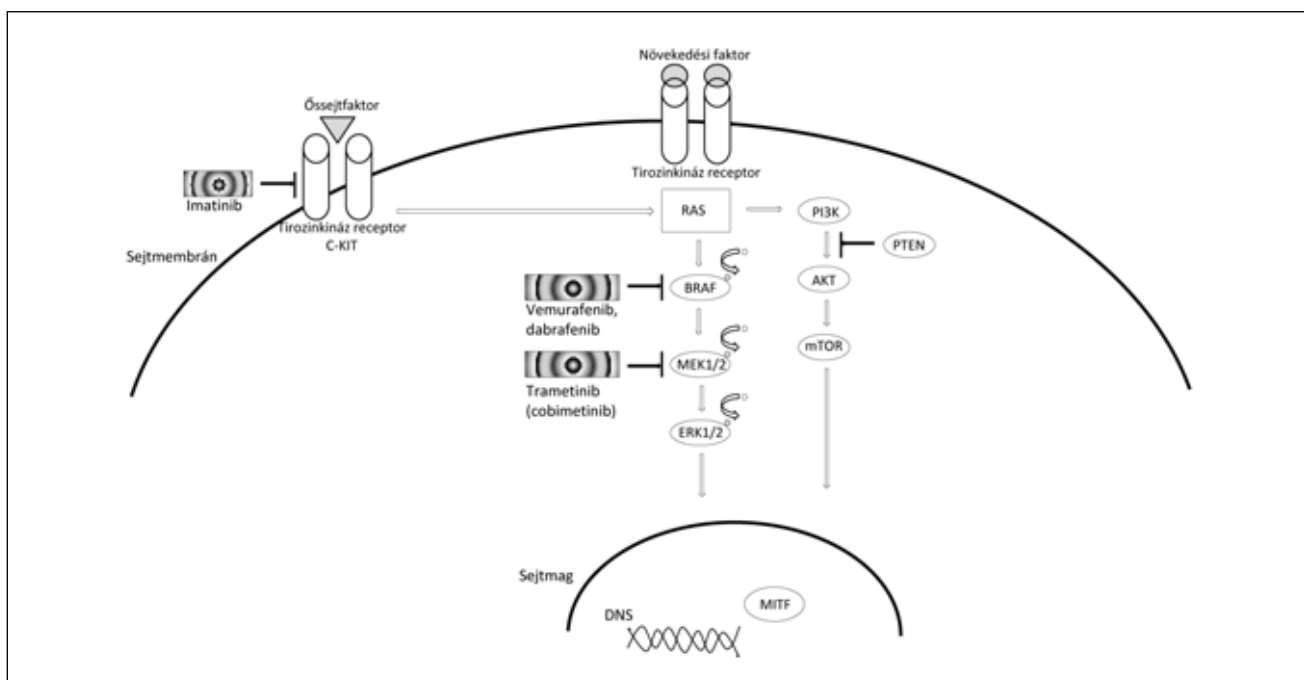
Vezető mutációk, molekuláris klasszifikáció, terápiás célpontok

A szolid humán daganatokat átszövik az onkogének, tumorszuppresszor gének mutációi vagy expressziójának változásai, de ezeknek csupán kis hányadát képezik a később klonális expanzióhoz vezető „driver” mutációk. Ez alatt olyan mutációkat értünk, amelyek szelektív előnyvel, például apoptózissal szembeni rezisztenciával, fokozott sejtosztódási képességgel kecsegtetnek a mutációt hordozó sejt populáció számára, szabad utat engedve a daganatképződésnek.

Onkogének eddig nem pontosan ismert hatásokra (például vírusfertőzés, kémiai karcinogének, UV-sugárzás) keletkeznek pontmutáció, amplifikáció vagy transzlokáció révén a sejt osztódását, differenciálódását szabályozó fehérjéket kódoló ép, érintetlen protoonkogénekből.

N-RAS-mutáns melanoma

A leggyakoribb onkogén, amelynek változása a daganatok 20%-ában kimutatható, a K-RAS gén. Cutan melanomák 10–20%-ában a RAS-család egy másik tagja, az N-RAS gén aktiváló mutációi fordulnak elő. Ezek közül is a leggyakoribb a 61. kodon mutációja, amely az összes N-RAS-mutációk 90%-át teszi ki [16]. Egyes szerzők az N-RAS-mutációt hordozó melanomákról leírják, hogy krónikus napfényártalom talaján, idősebb életkorban jelentkeznek, magas mitózisindex jellemzi őket, rosszabb prognózissal társulnak és gyakrabban adnak központi idegrendszeri áttétet [17]. Molekuláris vizsgálatának indikációját a prognózisbecslés mellett leginkább a MAPK-jelátviteli útvonalon (1. ábra) tőle distalisán elhelyezkedő elem gátlásával, a MEK- és ERK-inhibitorokkal körvonalazódó új célzott terápia jelenti [18], mivel specifikusan RAS-gátlók kifejlesztése ez idáig nem járt sikerrel.



1. ábra

A MAPK/ERK szignáltranszdukciós útvonal

A növekedési faktor receptor jelpálya (MAPK/ERK útvonal) a sejtfelszíni receptoroktól a sejtmagig vezető, láncszerűen egymás mögé kapcsolt fehérjékkel modellezhető. A sejt életben maradásához, osztódásához szükséges fehérjéket kódoló DNS átírásának serkentése vagy gátlása receptor–ligand kölcsönhatás révén ezen a szignálkaszkádon keresztül valósul meg. Az útvonalat ki-be kapcsoló jeleket a lánc elemei a szomszédos proteinre történő foszfátcsoport-ráhelyezéssel közvetítik. Amennyiben valamelyik fehérje szerkezete mutáció következtében megváltozik, a kapcsológomb beragadva maradhat bekapcsolt állapotban, így daganatok keletkezhetnek. A kapcsolókat újra a helyes állásba billentő célzott terápiával (céltable jelöli) megkísérelhető a fiziológiai működés helyreállítása. Az ábra bal oldalán a C-KIT-ről induló, az ábra jobb oldalán a PI3K/AKT/mTOR jelpálya MAPK/ERK szignáltranszdukciós útvonallal való kapcsolata látható

BRAF-mutáns melanoma

Cutan melanomában leggyakrabban a BRAF onkogén kináz doménjét érintő aktiváló mutáció figyelhető meg. Leginkább olyan betegeknél jelentkezik, akiknek bőre intermittáló UV-sugárzásnak volt kitéve [19]. Ez a mutáció nemcsak a melanomák esetén detektálható, hanem előfordul papillaris pajzsmirigy-, ovárium- és colorectalis carcinomában is [20]. A mutációk 80%-ában a 15. exon található 600-as kodont érintő báziscseréről van szó: az 1799-es pozícióban levő timin helyére egy adenin nukleotid kerül, amelyet T1799A-val jelölnek. Ez aminosavcseréhez vezet, a valin helyére glutaminsav épül be a fehérjeláncba (V600E), ami strukturális változásokat okoz a gén által kódolt fehérje szerkezetében: tartósan foszforilált állapotban tartja azt, így a sejtnövekedést és -osztódást befolyásoló jelátviteli útvonal konstitutívan aktív lesz. A közös naevusok esetében is igen nagy arányban megtalálható ez az eltérés [21], jelezvén, hogy a BRAF-mutáció okozta növekedésifaktor-receptor jelpályájának (MAPK-útvonal) aktivációja önmagában nem elégséges a melanoma kialakulásához.

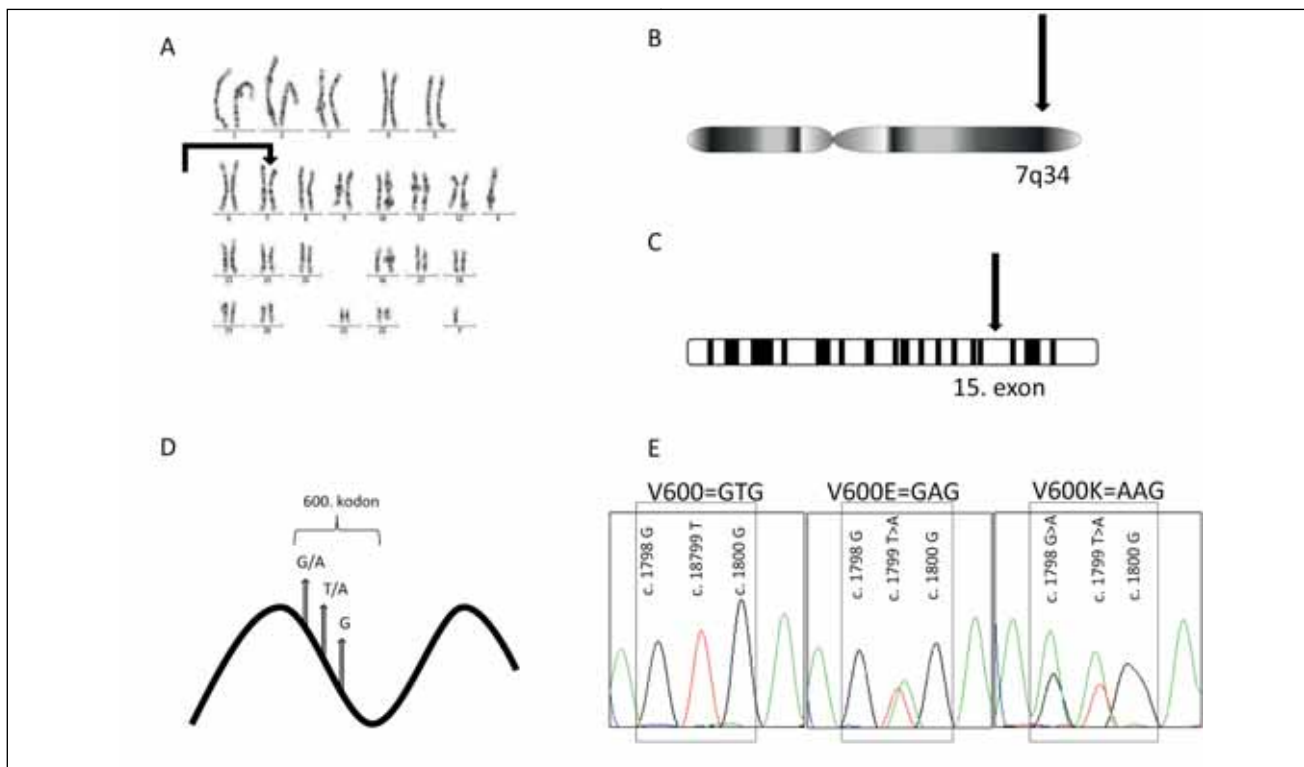
A 600-as kodont érintő ritkább mutációk közé tartozik egy valin-lizin aminosavcsere (V600K), amely szintén a BRAF gén aktivációját eredményezi, gyakorisága 5–12% [22]. Ez utóbbi és más 600-as (V600R) vagy szomszédos kodont (L597S) érintő igen ritka mutációk

jelentőségét az adja, hogy esetriportok alapján szintén jól reagálnak BRAF- [23], illetőleg MEK-inhibitorokkal [24] történő kezelésre. Az FDA által ez idáig a BRAF-gátlók közül a vemurafenib V600E-mutációt hordozó daganat esetén monoterápiában (2011. augusztus), a dabrafenib V600E-mutációt hordozó daganat esetén monoterápiában (2013. május), illetőleg V600E- vagy V600K-mutációval bíró tumoroknál MEK-inhibitorral (trametinib) kombinált terápiában (2014. január) került törzskönyvezésre. További BRAF- és MEK-inhibitor kombinációs terápia várja törzskönyvezését (vemurafenib és cobimetinib) ígéretes fázis III. klinikai vizsgálatok alapján [25].

A BRAF és az N-RAS gén mutációi kölcsönösen kizárják egymást [26], vagyis az egyik gén mutációja esetén a másik gén biztosan vad típusúnak adódik, hiszen ez is elegendő már a MAPK-útvonalon keresztüli MITF-expresszió növekedéséhez, ami a melanocytadifferenciáció fő regulátora. A melanoma bizonyos altípusaiból (familiáris és uvealis forma) teljesen hiányoznak a BRAF gén mutációi [27, 28] (2. ábra).

C-KIT-mutáns melanoma

A BRAF és N-RAS mellett a harmadik, inkább terápiás szempontból, mint gyakorisága miatt említésre méltó



2. ábra A BRAF gén elhelyezkedése és mutációinak szemléltetése

A: Normál karyotipus, amelyen a 22 pár testi és egy pár nemi kromoszóma látható. A nyíl a 7-es kromoszómára mutat, amelyen a BRAF gén található.
 B: 7-es kromoszóma hosszú karján a 34. pozícióban helyezkedik el a BRAF gén.
 C: A gén 18 kódoló exonból áll (fehér), amelyeket át nem íródo intronok (fekete) választanak el egymástól. A 15. exonban található a 600-as kodon.
 D: A DNS-t nukleotidok építik fel. Három nukleotid alkot egy bázistripletet, ami egy kodonnak felel meg. Ez egy aminosavat kódol. GTG: valin, jelölés: V; GAG: glutaminsav, jelölés: E; AAG: lizin, jelölés: K
 E: A DNS kódolozásán az 1798-asról az 1800-as pozícióban (600-as kodon) elhelyezkedő nukleotidok három leggyakoribb előfordulása

onkogén a melanocytafunkciót szabályozó C-KIT. Ez egy tirozinkináz aktivitású sejtfelszíni receptort kódol, amelynek ligandja a „stem cell factor” (őssejtfaktor). A tirozinkinázok a jelátviteli utakon a célfehérjék tirozin aminosavjára történő foszfátcsoport ráakasztásával aktiválódnak, gátlóik tehát ezeket az útvonalakat szakítják meg, hogy a daganatos megbetegedésekre jellemző fokozott sejtosztódásnak gátat szabjanak. Cutan melanómában 1–2% közé tehető a C-KIT gén mutációinak gyakorisága, azonban ez az arány magasabb (10–20%) acralis, mucosalis és CSD talaján kiinduló formák esetén, ezekben a csoportokban fokozott expresszióját is leírták [29]. Az acrákról és a nyálkahártyáról kiinduló melanoma a kaukázusi populációban ritkábban fordul elő, mint világviszonylatban és a sötétebben pigmentált rasszokban, azonban később felfedezett voltuk miatt kiemelten rossz prognózzal társulnak. Ezért volt jelentős a felfedezés, hogy az eredetileg krónikus myeloid leukaemia hátterében meghúzódó, transzlokációval létrejött BCR/ABL génátrendeződés (Philadelphia kromoszóma) miatti fokozott tirozinkináz-aktivitást visszaszorító imatinib (Gleevec) nemcsak az ABL, PDGFR, hanem a C-KIT receptorkináz aktivitását is gátolja. Így az első szignáltranszdukciós útvonalon ható célzott terápiás hatóanyag, a tirozinkináz-gátló imatinib krónikus myeloid leukae-

mia mellett sikeresen alkalmazható GIST-ben és C-KIT-mutációt hordozó melanómák esetén is [30]. Utóbbi két daganatos megbetegedésben leggyakrabban a 11. és a 13. exon érintett C-KIT-mutációk által. Ezen mutációk az imatinibre adott jó terápiás választ jeleznek előre a mindkét daganatnál leírt ritkább C-KIT 9., 17. és 18. exonmutációkkal szemben [31].

Az epigenetikai szabályozás zavarai és egyéb melanoma molekuláris altípusok

Tumorsuppresszor gének a sejtosztódás lassítása, az apoptózis serkentése irányába ható gének, funkciójukból következően, hogy kiesésük fokozott és szabályozatlan sejtosztódás által a daganatképződésnek engedhet teret. Melanomák esetében a leggyakrabban mutált tumorsuppresszor gének közé a PTEN, CDKN2A, p53 tartozik.

A PTEN tumorsuppresszor funkcióját többek közt a PI3K/AKT/mTOR útvonal gátlásával végzi, vagyis leállítja a sejtciklust. Megfigyelték, hogy a rossz prognózisú, áttétképző melanómák 30–60%-ában csökkent ezen gátló elem expressziója [32, 33], vagyis a lipidkináz-jelpálya aktivált állapotba kerül. Az alacsony PTEN-expresszió

leggyakrabban epigenetikai változásokra (promótermetiláció), ritkábban szomatikus mutációkra vezethető vissza. Epigenetika alatt a génexpresszió olyan stabil, utódokra is átöröklődő változásait értjük, amelyeket nem kísérnek a DNS-szekvencia változásai. Leggyakoribb formája a DNS-metiláció DNMT enzim által és a hiszton-modifikáció a HDAC enzim révén. A daganatokban ezen enzimek gátlásával (DNMT-inhibitor például a decitabin, HDAC-inhibitor például a valproát) visszafordítható a tumorszuppresszor gének aberráns hipermetilációja, ami géncsendesítést okozott, ezáltal expressziójuk növekedésével újra el tudják látni a sejtosztódást fékező funkciójukat. A jövőben melanomás betegek is profitálhatnak ezen kutatások eredményeiből [34, 35]. Emellett a cutan melanómák 60%-ában patológiásan működő PI3K/AKT/mTOR szignáltranszdukciós útvonal nemcsak a tumorszuppresszor PTEN által gátolható, hanem célzottan, AKT-inhibitorokkal (például perifosin) és mTOR-gátlókkal (például temsirolimus, everolimus) is. Az N-RAS gén aktiváló mutációi felgyorsítják a jelátvitelt mind a RAS/RAF/MEK/ERK, mind a PI3K/AKT/mTOR útvonalon, a BRAF-mutációhoz gyakran társuló csökkent PTEN-expresszió összességében ugyanezt eredményezi, mindkét útvonal aktiválódik, vagyis mindkét útvonal eltérései fontosak a melanoma kialakulása során [36]. Sohasem szabad azonban elfeledkeznünk arról, hogy a sejtek életciklusát szabályozó jelátviteli útvonalak nem behuzalozottak, sokkal inkább egymással ezerféle módon kommunikáló bonyolult hálózatok, amelyeket a könnyebb áttekinthetőség miatt szemléltetünk leegyszerűsítve lineáris formában.

A CDKN2A egy tumorszuppresszor gén, két fehérjét kódol: ezek a p16 és a p14. A p16 közvetett úton a Rb protein által megállítja a sejtciklust G1 fázisban és apoptózist eredményez, a p14 stabilizálja a p53-at, amely fehérjét a „genom integritásának őrző-védőjének” is említene, ezáltal szintén nem tud S fázisba lépni a sejtciklus, megáll a sejtosztódás. A CDKN2A inaktív mutációinak magasabb előfordulását multiplex primer melanómák (kettőnél több melanoma szimultán előfordulása) esetén 39%-ban találták meg [37]. A CDKN2A mutációinak halmozódását familiáris melanómában, valamint az ausztrál lakosok körében is megfigyelték, ebben a populációban melanómára hajlamosító tényezőként írták le [38].

A leggyakoribb felnőttkori intraocularis tumor, az uvealis melanoma a corioidea, ciliaris test vagy az írisz pigmentsejtjeiből indul ki. Az uvealis melanómát a cutan melanómától élesen elkülönülő citogenetikai eltérések, illetőleg gyakori és későn jelentkező májjáttétek jellemzik. A MAPK-útvonal konstitutív aktivációja játssza ugyan a főszerepet itt is, de nem BRAF- vagy N-RAS-mutációk által, hanem alternatív útvonalon, az MC1R-jelpálya kis G-proteinjeinek mutációja (GNAQ és GNA11) révén. Ezen mutációkkal a G-protein-kapcsolt receptor és tőle a jelátviteli útvonalban distalisan elhelyezkedő effektorok kapcsolata változik meg és hat a sejt-

ciklus felpörgetésének irányába. A GNAQ-mutációk szinte kizárólag a 209-es kodont érintik (Q209L), amely a RAS-like domént kódolja. A hiba következtében elvész a GTP-áz-aktivitás, vagyis a folyamatos GTP-kötés miatt konstitutívan aktív lesz a G-protein-kapcsolt receptorról kiinduló jelátviteli út. Uvealis melanómán kívül Ota naevusban és kék naevusban is igen nagy számban találkozhatunk GNAQ-mutációval, míg ezekben a benignus elváltozásokban GNA11-mutációt jóval ritkábban mutattak ki. Hasonlóan a BRAF- és N-RAS-mutációkhoz, a GNAQ- és GNA11-mutációk is kölcsönösen kizárják egymást [39, 40].

A melanoma immuno-onkológiai jellemzői

Különösen a kemo- és sugárrezisztens melanoma esetében nem szabad megfeledkeznünk a daganatok elleni terápia három fő pillére (sebészi kimetszés, kemoterápia, radioterápia) mellett az immunterápia nyújtotta lehetőségekről. Szolid daganatok között a melanoma az előrehaladott stádiumban jelentkező kezelési nehézségek, a primer tumort övező TIL miatt, a prognózis szempontjából korábban pozitív, manapság bár vitatott, inkább negatív prediktív markerként értékelhető regresszió által válhatott a tumorimmunológiai kutatások zászlóshajójává.

Immunterápia

Elsőként a hetvenes években a BCG-vakcinát próbálták az immunrendszer nem specifikus stimulálása révén a melanoma elleni immunterápia szolgálatába állítani, kevés sikerrel. A kutatók figyelme a nyolcvanas években a citokinek felé fordult, kimutatták az interferon tumorelőleges hatását [41]. Az interferont 1995-ben engedélyezte az FDA melanoma adjuváns kezelésére, mint az első immunterápiát. A gazdaszervezetet érő különböző patogén ágensek, daganatok a lymphocytákat kis mennyiségű interferontermelésre készítetik. Immunrendszert aktiváló hatása NK-sejtek, makrofágok mozgósításában, megnövelt MHC-I- és tumorasszociáltantigén-expresszióban, sejt-differenciációt és apoptózist indukáló képesség formájában jelentkezik, valamint antiangiogén tulajdonsággal bír. Ezen mechanizmusok játszanak szerepet a daganatos progressziót késleltető hatásában. Ahogy az endogén interferon, úgy a nagyobb mennyiségben kívülről bevitt, szubkután vagy vénásan adagolt formája is vírusfertőzésre jellemző tüneteket produkál (fáradékonyság, izom- és ízületi fájdalmak, láz, étvágytalanság), jelezvén az immunrendszer aktiválódását. Ezek a tünetek a terápia bevezetését követően fokozatosan lecsengenek. Tartós adagolás esetén autoimmunitás fellángolása, fogékony egyénekben pszichiátriai tünetek, szemészeti és kardiológiai eltérések, májfunkció- és vérképromlás jelentkezhet. A klinikumban újabb alacsony, közepes és magas dózisu adagolási sémákat vezettek be a kezdetek óta ismert és elterjedt alacsony dózisu interferonterápia mellett. 1998-

ban a T-lymphocyták proliferációját indukáló, a szervezetünkben szintén fiziológiásan, alacsony dózisban is termelődő citokin, a magas dózisú IL-2-terápia került befogadásra. Potenciálisan életveszélyes mellékhatásai (az érfal-permeabilitás fokozódása, a következményes hipotenzio és tüdőödéma) miatt a mindennapi klinikai gyakorlatból az utóbbi időben nagymértékben kiszorult, azonban napjainkban ismét intenzív kutatások tárgyát képezi [42]. A fenti gyógyszerek képezik az aktív immunterápia nem specifikus ágát, amelyek a meglévő antitumorális immunválaszt fokozzák.

A specifikus ághoz autológ vagy allogén melanomasejt-, peptid-, dendritikussejt-vakcinák tartoznak. Melanomaasszociált antigének nemcsak vakcina, hanem vektorok (rekombináns vírusok) által is bejuttathatóak. Ezen kezelések közös jellemzője az alacsony klinikai válaszarány, amely mögött a bejuttatott fehérjék gyors neutralizálódása, lebomlása áll.

Passzív immunterápia alatt metasztatikus melanoma esetén ez idáig a maga 50–70%-os objektív válaszarányával a leghatásosabb, bár rendkívül munka- és költségigényes terápiát, az adoptív sejtranszfert értjük. Ennek során myeloablatív kemoirradiációval limfodepleciót hajtanak végre, ezt követően az áttétekből szeparált, tumorellenes aktivitást mutató lymphocytaklonok felszaporítását végzik, majd IL-2 adagolása mellett visszajuttatják a betegbe a specifikus, tumorellenes T-lymphocyták proliferációjának indukálása végett [43].

Molekulárisan célzott immunmoduláns terápia

A tradicionális aktív és passzív immunterápia mellett a monoklonális antitestek megjelenésével kibontakozott az immunmoduláns terápia. 2011 a tumorimmunológia kiemelkedő éve volt, ekkor fogadta be az FDA a CTLA-4 receptor elleni antitestet, az ipilimumabot metasztatizáló melanoma kezelésére. 2014 szeptemberében, illetőleg 2014 decemberében két újabb ígéretes antitestet is engedélyeztek, ezek pedig a programozott sejthalál (PD-1) receptor ligandkötését megakadályozó pembrolizumab [44] és nivolumab [45]. Fázis I. vizsgálatokon szintén jól szerepelt a direkt programozott sejthalál ligand (PD-L1) ellenes antitest [46], ugyancsak a túlélés javulása várható ezek kombinációban történő alkalmazásakor (CTLA-4- és PD-1-gátló: ipilimumab és nivolumab) [47]. Amíg a CTLA-4-gátló az immunválasz kezdeti fázisában hat, addig a PD-1-gátlók az effektor fázisban. Mindkét (regulátor T-sejteken) expresszálandó receptor (gátló T-lymphocyták az autoimmunitás megfékezése miatt vannak az immunrendszerünkbe beépítve) blokkolásának célja a tumorellenes immunválaszt akadályozó immunológiai tolerancia áttörése, amely a szuppresszor funkció gátlása révén valósul meg. A részben „saját” antigéneket is felszínén hordozó melanomasejteket „idegenként” felismerő válaszreakciók erősítése által hevesebb tumorellenes immunaktivitás, ugyanakkor fokozódó autoimmun mellékhatások várhatóak.

A tumor mikrokörnyezetének szerepe

Az immunrendszer és a daganat kölcsönhatására az irodalom az „immunoediting” kifejezést használja, amely ezzel kapcsolatban három lépést (a három „E”) ír le, amelyek révén a tumor fokozatosan megváltoztatja mikrokörnyezetét saját túlélése érdekében. Az első lépés, az „elimináció” során a szervezet különféle mechanizmusokkal igyekszik eltávolítani a daganatot. A tumorsejteken expresszálandó antigének ellen antigén-prezentációt követően citotoxikus T-sejtek termelődnek a környéki nyirokcsomókban, vagy az NK-sejtek közvetlenül, esetleg ellenanyagfüggő celluláris citotoxicitási reakció (ADCC) révén pusztítják el a daganatsejteket, illetőleg bizonyos tumorantigének humorális immunválaszt aktíválnak. Amennyiben ez nem jár sikerrel, a szekvencia tovább folytatódik az „ekvilibrum”-mal. Ez egy olyan egyensúlyi helyzetre való törekvést jelent, amely során a tumoros sejtek képződése és pusztulása egymással párhuzamosan és kiegyenlítve zajlik évekig, akár évtizedekig. Végül pedig a daganatnak sikerül teljesen kibújni („escape”) az immunrendszer kontrollja alól és az immunkompetens gazdaszervezetben korlátlan és szabályozatlan osztódásba kezd [48].

A melanoma környezetében fellelhető jelentős mennyiségű immunsejt prognosztikai célú vizsgálatának eredményei igen ellentmondásosak, ami mögött gyakran a kis esetszám, különböző alcsoportok elkülönítésének hiánya (TIL-meghatározás HE-metszeteken történik, CD3+/CD4+/CD8+/CD25+/FOXP3 T-lymphocyták elkülönítése nélkül), illetőleg a tumorban fellelhető immunsejtek funkcionális aktivitásának figyelmen kívül hagyása állhat. A makrofágok jelenléte a metasztatizálást elősegítő növekedési faktorok, citokinek, extracelluláris mátrixot bontó enzimek kibocsátása miatt kedvezőtlen prognosztikai tényezőnek bizonyult a legtöbb daganatfélésegekben, ahogyan a tumorellenes immunválasz gátlásában szerepet játszó regulátor T-lymphocytáké is. A dendritikus sejtek, amelyek az antigén-prezentációt végzik, valamint az NK-sejtek fordított korrelációt mutatnak az áttétképző hajlammal. A T-lymphocytákat tumoronként, a tumoron belüli elhelyezkedéstől függően, lymphocytaltípusonként eltérő prognosztikus faktorként írják le. A B-sejtek vizsgálatokor funkcionális diverzitásuk, valamint a tumoros mikrokörnyezetben alacsony előfordulásuk miatt ellentmondásos eredmények születtek [49].

A molekulárisan célzott immunmoduláns és a jelátviteli útvonalakat célzó terápiák összehasonlítása

Az immunterápiát a célzott terápiánál megszokottól eltérő válaszkinetika jellemzi: kevesebb a gyógyszerre reagáló beteg, a hatás előrejelzésére nem rendelkezünk megbízható markerekkel, az immunválasz kialakulásához több idő szükséges, azonban a jól reagáló esetek zömében tartós, többéves remisszióval is számolhatunk

annak ellenére, hogy a terápia bevezetésekor átmeneti tumormassza-növekedés léphet fel, amely mögött a nagyszámú tumort infiltráló immunsejtek állnak. Az immunmodulánsokat parenteralisan kell adagolni, indukciós és reindukciós sémák ismereteseke hasonlóan a klasszikus kemoterápiához, szemben a célzott terápia száján át és folyamatosan szedendő gyógyszereivel. Mellékhatásprofilját tekintve is jelentős eltérések tapasztalhatóak az autoimmunitás, endocrinopathia irányába történő eltolódás miatt.

Előrehaladott melanomás megbetegedések kezelésére a vemurafenib és az ipilimumab ajánlott. Az eddig felgyülemlett klinikai tapasztalatok alapján ipilimumab adásától tünetszegény, alacsony tumorterhelésű betegnél (BRAF-mutációs státustól függetlenül) várható megfelelő terápiás válasz. Az FDA a gyógyszert első vonalbeli szerként, az EMA csak megelőző sikertelen szisztémás terápiát követően, másodvonalbeli szerként törzskönyvezte. Nagy mennyiségű, BRAF V600-mutációt hordozó tumormassza kezelésére vemurafenib alkalmazása javasolt első megközelítésben [50]. Újabb elterjedőben van a kombinált célzott terápia hatásosságát vizsgáló számos klinikai tanulmány (egy jelpályán belül egyszerre több célpont gátlása, ezáltal a daganatsejteknek a gyógyszerrel szemben gyakran és gyorsan fellépő rezisztenciája kivédhető), amelyek közül a BRAF- és MEK-inhibitor vemurafenib és trametinib együttes használata már törzskönyvezésre került. Immunterápia és célzott terápia kombinálásáról szóló vizsgálatok is olvashatóak az irodalomban.

Következtetések

Mint minden betegség, úgy a melanoma kezelése is a felismerésnél kezdődik. Az anamnézis során fontos kitérni a pigmentált elváltozás keletkezésének idejére és dinamikájára. Nem elhanyagolható a bőrdaganatok előfordulására való rákérdezés a személyes és a családi anamnézisben, a napozási szokások (munka, szabadidő, sport, utazás) iránti érdeklődés gyermekkorban és felnőttkorban. Szabad szemmel történő fizikális vizsgálat során fontos a testfelszín minél nagyobb százalékban áttekinteni, külön figyelmet fordítva az ujjközökre, talpra, hajás fejbőrre, hajlatokra, genitáliákra. Értékelní kell a szem- és hajszínt, a bőr fénykárosodásának mértékét, a meglévő anyajegyek számát és típusát. Ezt követően figyelmünket a környezetétől valamilyen módon eltérően pigmentált laesiók irányába kell terelni, azok forma- és színbeli szimmetrikus, aszimmetrikus voltát, kiterjedését, határát az ép bőr felé, erezettségét, a felszíni hám érintettségét kell vizsgálni. A 10–20-szoros nagyítás elérésére képes dermatoszkóp révén betekintést nyerhetünk a hám felső rétegébe. Kellően gyakorlott kezekben a makroszkópia és mikroszkópia határán levő, a szövetten vertikális leképezéséhez képest horizontális vizsgálódást lehetővé tevő, olcsó, hordozható vizsgálóeszköznek köszönhetően jobb korreláció érhető el a műtét előtti iránydiagnózis és a szövetten között. Ezáltal a biztonsági

zóna is pontosabban meghatározható, a reoperációk és a felesleges bőrkimetszések száma csökkenthető.

A melanoma szövettani diagnózist kézhez kapó beteg élethosszig tartó gondozásra, az alapellátás éberségére szorul. Progresszió gyanúja esetén mielőbb kiemelt onkológiai centrumba történő irányítás, kivizsgálás, kezelés szükséges.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: D. V.: A kézirat megszövegezése, irodalmi hivatkozások felkutatása, ábrák elkészítése, az összefoglalás és a rövidítések jegyzékének összeállítása. G. E.: A közlemény témaválasztása és vázlatának összeállítása. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönettel tartoznak Dr. Rásó Erzsébetnek és Prof. Dr. Tímár Józsefnek a korrekció elvégzéséért.

Irodalom

- [1] *American Cancer Society:* Cancer Facts and Figures, 2014. <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancer-factsfigures2014/index>
- [2] *Jhappan, C., Noonan, F. P., Merlino, G.:* Ultraviolet radiation and cutaneous malignant melanoma. *Oncogene*, 2003, 22(20), 3099–3112.
- [3] *Cancer Fact Sheets, National Cancer Institute, SEER database:* Melanoma of the Skin. 2007. <http://seer.cancer.gov>
- [4] *Armstrong, B. K., Kricger, A.:* Skin cancer. *Dermatol. Clin.*, 1995, 13(3), 583–594.
- [5] *Gilde, K., Plotar, V., Remenar, E.:* Malignant melanoma. In: Kásler, M. (ed.): *Fundamentals of oncology. [Melanoma malignum. In: Kásler, M. (szerk.): Az onkológia alapjai.]* Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2011. [Hungarian]
- [6] *Whiteman, D. C., Whiteman, C. A., Green, A. C.:* Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control*, 2001, 12(1), 69–82.
- [7] *De Grujil, F. R.:* Skin cancer and solar UV radiation. *Eur. J. Cancer*, 1999, 35(14), 2003–2009.
- [8] *Marks, R.:* Epidemiology of melanoma. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2000, 25(6), 459–463.
- [9] *Goldstein, A. M., Tucker, M. A.:* Genetic epidemiology of cutaneous melanoma: a global perspective. *Arch. Dermatol.*, 2001, 137(11), 1493–1496.
- [10] *Plótár, V., Orosz, Z., Tóth, E., et al.:* Histopathological prognostic factors of malignant melanoma. [A melanoma malignum hisztopatológiai prognosztikus faktorai.] *Magy. Onkol.*, 2007, 51(1), 39–46. [Hungarian]
- [11] *Rásó, E., Barbai, T., Györffy, B., et al.:* Prognostic and predictive markers of malignant melanoma. [A malignus melanoma prognosztikus és prediktív markerei.] *Magy. Onkol.*, 2013, 57(2), 79–83. [Hungarian]
- [12] *Plótár, V., Liskay, G., Ladányi, A., et al.:* New TNM classification (AJCC 2009) and the pathological significance of sentinel

- lymph node biopsy in malignant melanoma. [A malignus melanoma új TNM-klassifikációja (AJCC, 2009) és az őrszemnyiroksomó-biopszia patológiai jelentősége.] *Magy. Onkol.*, 2013, 57(2), 68–72. [Hungarian]
- [13] *Chang, A. E., Karnell, L. H., Menck, H. R.*: The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*, 1998, 83(8), 1664–1678.
- [14] *Tímár, J., Barbai, T., Gyórfy, B., et al.*: Understanding melanoma progression by gene expression signatures. In: Pfeffer, U. (ed.): *Cancer Genomics: Molecular Classification, Prognosis and Response Prediction*. Springer Science+Business Media, Dordrecht, 2013.
- [15] *Serrone, L., Zeuli, M., Segà, F. M., et al.*: Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 2000, 19(1), 21–34.
- [16] *Tsao, H., Zhang, X., Fowlkes, K., et al.*: Relative reciprocity of NRAS and PTEN/MMAC1 alterations in cutaneous melanoma cell lines. *Cancer Res.*, 2000, 60(7), 1800–1804.
- [17] *Devitt, B., Liu, W., Salemi, R., et al.*: Clinical outcome and pathological features associated with NRAS mutation in cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.*, 2011, 24(4), 666–672.
- [18] *Ascierto, P. A., Schadendorf, D., Berking, C., et al.*: MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study. *Lancet Oncol.*, 2013, 14(3), 249–256.
- [19] *Maldonado, J. L., Fridlyand, J., Patel, H., et al.*: Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2003, 95(24), 1878–1890.
- [20] *Palmieri, G., Capone, M., Ascierto, M. L., et al.*: Main roads to melanoma. *J. Transl. Med.*, 2009, 7, 86.
- [21] *Pollock, P. M., Harper, U. L., Hansen, K. S., et al.*: High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat. Genet.*, 2003, 33(1), 19–20.
- [22] *Lovly, C. M., Dahlman, K. B., Fohn, L. E., et al.*: Routine multiplex mutational profiling of melanomas enables enrollment in genotype-driven therapeutic trials. *PLoS ONE*, 2012, 7(4), e35309.
- [23] *Rubinstein, J. C., Sznol, M., Pavlick, A. C., et al.*: Incidence of the V600K mutation among melanoma patients with BRAF mutations, and potential therapeutic response to the specific BRAF inhibitor PLX4032. *J. Transl. Med.*, 2010, 8, 67.
- [24] *Dahlman, K. B., Xia, J., Hutchinson, K., et al.*: BRAF(L597) mutations in melanoma are associated with sensitivity to MEK inhibitors. *Cancer Discov.*, 2012, 2(9), 791–797.
- [25] *Larkin, J., Ascierto, P. A., Dréno, B., et al.*: Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 371(20), 1867–1876.
- [26] *Haluska, F. G., Tsao, H., Wu, H., et al.*: Genetic alterations in signaling pathways in melanoma. *Clin. Cancer Res.*, 2006, 12(7 Pt 2), 2301s–2307s.
- [27] *Lang, J., Boxer, M., MacKie, R.*: Absence of exon 15 BRAF germline mutations in familial melanoma. *Hum. Mutat.*, 2003, 21(3), 327–330.
- [28] *Edmunds, S. C., Cree, I. A., Di Nicolantonio, F., et al.*: Absence of BRAF gene mutations in uveal melanomas in contrast to cutaneous melanomas. *Br. J. Cancer*, 2003, 88(9), 1403–1405.
- [29] *Curtin, J. A., Busam, K., Pinkel, D., et al.*: Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 2006, 24(26), 4340–4346.
- [30] *Hodi, F. S., Friedlander, P., Corless, C. L., et al.*: Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 2008, 26(12), 2046–2051.
- [31] *Beadling, C., Jacobson-Dunlop, E., Hodi, F. S., et al.*: KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. *Clin. Cancer Res.*, 2008, 14(21), 6821–6828.
- [32] *Bastian, B. C., LeBoit, P. E., Hamm, H., et al.*: Chromosomal gains and losses in primary cutaneous melanomas detected by comparative genomic hybridization. *Cancer Res.*, 1998, 58(10), 2170–2175.
- [33] *Stahl, J. M., Cheung, M., Sharma, A., et al.*: Loss of PTEN promotes tumor development in malignant melanoma. *Cancer Res.*, 2003, 63(11), 2881–2890.
- [34] *Gollob, J. A., Sciambi, C. J., Peterson, B. L., et al.*: Phase I trial of sequential low-dose 5-aza-2'-deoxycytidine plus high-dose intravenous bolus interleukin-2 in patients with melanoma or renal cell carcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 2006, 12(15), 4619–4627.
- [35] *Valentini, A., Gravina, P., Federici, G., et al.*: Valproic acid induces apoptosis, p16INK4A upregulation and sensitization to chemotherapy in human melanoma cells. *Cancer Biol. Ther.*, 2007, 6(2), 185–191.
- [36] *Curtin, J. A., Fridlyand, J., Kageshita, T., et al.*: Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353(20), 2135–2147.
- [37] *Puig, S., Malvehy, J., Badenas, C., et al.*: Role of the CDKN2A locus in patients with multiple primary melanomas. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23(13), 3043–3051.
- [38] *Bishop, D. T., Demenais, F., Goldstein, A. M., et al.*: Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2002, 94(12), 894–903.
- [39] *Van Raamsdonk, C. D., Bezrookove, V., Green, G., et al.*: Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature*, 2009, 457(7229), 599–602.
- [40] *Van Raamsdonk, C. D., Griewank, K. G., Crosby, M. B., et al.*: Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363(23), 2191–2199.
- [41] *Krown, S. E., Burk, M. W., Kirkwood, J. M., et al.*: Human leukocyte (alpha) interferon in metastatic malignant melanoma: the American Cancer Society phase II trial. *Cancer Treat. Rep.*, 1984, 68(5), 723–726.
- [42] *Payne, R., Glenn, L., Hoen, H., et al.*: Durable responses and reversible toxicity of high-dose interleukin-2 treatment of melanoma and renal cancer in a Community Hospital Biotherapy Program. *J. Immunother. Cancer*, 2014, 2, 13.
- [43] *Dudley, M. E., Yang, J. C., Sherry, R., et al.*: Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *J. Clin. Oncol.*, 2008, 26(32), 5233–5239.
- [44] *Robert, C., Ribas, A., Wolchok, J. D., et al.*: Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*, 2014, 384(9948), 1109–1117.
- [45] *Robert, C., Long, G. V., Brady, B., et al.*: Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 372(4), 320–330.
- [46] *Robert, C., Soria, J. C., Eggermont, A. M.*: Drug of the year: programmed death-1 receptor/programmed death-1 ligand-1 receptor monoclonal antibodies. *Eur. J. Cancer*, 2013, 49(14), 2968–2971.
- [47] *Wolchok, J. D., Kluger, H., Callahan, M. K., et al.*: Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369(2), 122–133.
- [48] *Dunn, G. P., Bruce, A. T., Ikeda, H., et al.*: Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat. Immunol.*, 2002, 3(11), 991–998.
- [49] *Senovilla, L., Vacchelli, E., Galon, J., et al.*: Trial watch: Prognostic and predictive value of the immune infiltrate in cancer. *Oncoimmunology*, 2012, 1(8), 1323–1343.
- [50] *Dummer, R., Hauschild, A., Guggenheim, M., et al.*: Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 2012, 23(Suppl. 7), vii86–vii91.

(Doma Viktória dr.,
Balatonfüred, Noszlopy G. u. 12/B, 8230
e-mail: doma.viktoria@med.semmelweis-univ.hu)