

**A metasztatikus melanoma diagnosztikus és prognosztikus
kihívásai a modern terápia korszakában**

Doktori (Ph.D.) értekezés tézis füzet

Dr. Pozsgai Melánia



Pécs

2025

**A metasztatikus melanoma diagnosztikus és prognosztikus
kihívásai a modern terápia korszakában**

Doktori (Ph.D.) értekezés, tézis füzet

Dr. Pozsgai Melánia



Témavezető: Dr. Lengyel Zsuzsanna

Doktori iskola vezetője: Prof. Bogár Lajos

Programvezető: Prof. Vereczkei András

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

Bőrgyógyászati, Venerológiai és Onkodermatológiai Klinika

Pécs

2025

2. Bevezetés

2.1 A melanoma epidemiológiája

A melanoma a melanocytákból eredő rosszindulatú daganat, amely a bőrtumorok egyik legagresszívabb altípusa. Magas metasztatikus potenciállal rendelkezik, világszerte a bőrrák-eredetű halálozás döntő hányadáért felelős. A WHO adatai szerint évente több mint 300 000 új esetet diagnosztizálnak világszerte, Magyarországon mintegy 3 000 új eset fordul elő évente. A melanoma incidenciája világszerte emelkedő tendenciát mutat, ugyanakkor az utóbbi években a fiatalabb korosztályokban bizonyos országok adatai alapján csökkenés figyelhető meg.

2.2 A melanoma terápiás lehetőségei

A melanoma kezelése hosszú időn át sebészi beavatkozásból, valamint előrehaladott esetekben sugárkezelésből és kemoterápiából állt, amelyek nagyon alacsony hatékonyságot mutattak. A melanoma biológiájának és immunológiájának mélyebb megismerése jelentősen bővítette a szisztémás kezelési lehetőségeket. A célzott terápiák bevezetését a kulcsfontosságú „driver” mutációk – elsősorban a BRAF-mutációk – felismerése tette lehetővé. A BRAF- (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib) és MEK-gátlók (trametinib, cobimetinib, binimetinib) gyors és jelentős kezdeti tumorredukciót eredményeznek, ugyanakkor hatásosságukat gyakran rontja a szerzett rezisztencia kialakulása.

Az immunellenőrzőpont-gátlók (immune checkpoint inhibitors, ICIs) megjelenése gyökeresen átalakította a melanoma terápiáját. A PD-1, CTLA-4 és PD-L1 ellen ható szerek bizonyítottan javítják a túlélést; az ipilimumab 2011-es engedélyezése óta több ICI is rutinszerűen elérhető. A nagy klinikai vizsgálatok (KEYNOTE-006, CheckMate-067) megerősítették a pembrolizumab és a nivolumab hatékonyságát. Az ICI-k ma már a metasztatikus és az adjuváns kezelés alapját képezik (különösen a III. stádiumban és – 2023 óta – a magas kockázatú IIB/IIC stádiumban). Az egyre bővülő evidenciák szerint a neoadjuváns immunterápia is ígéretes új stratégia. A hatás fokozására kombinációs kezelések is rendelkezésre állnak, mint a nivolumab + ipilimumab, illetve az újabb célpontokat, például a LAG-3-at gátló nivolumab + relatlimab kombináció.

2.3 A PD-1-gátlók mellékhatásai

Az immunellenőrzőpont-gátlók jelentősen javítják a túlélést, ugyanakkor a módosított perifériás immunológiai tolerancia miatt, immunmediált mellékhatásokat (immune-related adverse events, irAE) idézhetnek elő. Leggyakrabban bőrmellékhatásokat észlelünk; jellemző formáik a vitiligo, makulopapulosus kiütés, pruritus, lichenoid vagy psoriasiform erupciók, xerosis/xerostomia, valamint ritkábban bullosus pemphigoid vagy súlyos mucocutan érintettség (SJS/TEN). A bőrtünetek többsége rendszerint korán, 3–10 héten belül jelentkezik, míg a pigmentációs eltérések például a vitiligo gyakran később alakulnak ki. Egy, 18.610 beteget magában foglaló metaanalízis szerint az ICI-kezelésben részesülők 66%-nál jelentkezett irAE, leggyakrabban fáradtság, pruritus és hasmenés. A PD-1-jelátvitel blokádjá fokozza a T-sejtek aktivációját és effektor funkcióját, miközben csökkenti az inhibitorikus kontrollt. Ennek következtében autoreaktív immunválaszok alakulhatnak ki melanocyták, keratinocyták és a dermo-epidermalis junkció komponensei ellen.

2.4 A mellékhatások kezelése

A dermatológiai irAE-k többsége grade 1–2, jól kezelhető hidratáló készítményekkel, lokális kortikoszteroidokkal és antihisztaminokkal. A súlyosabb reakciók (grade ≥ 3) ritkábbak, de szisztémás szteroidkezelést, a terápia átmeneti felfüggesztését, vagy kivételes esetben végleges leállítását tehetik szükségessé. A mellékhatások felismerése és értékelése a CTCAE kritériumok szerint történik. A bőr irAE-k jellemzően korábban jelentkeznek, mint az egyéb szervi toxicitások, és nem dózisfüggők. A korai felismerés kulcsfontosságú, mivel a bőrreakciók jelentősen befolyásolhatják az életminőséget és a terápiás együttműködést. A bullosus pemphigoid súlyos formáiban a szisztémás szteroidok továbbra is első vonalban adandó, ugyanakkor az utóbbi években egyre több adat támasztja alá dupilumab vagy omalizumab alkalmazását szteroid-refrakter vagy szteroid-dependens esetekben, amelyek hatékony szteroid-spóroló alternatívát nyújtanak.

2.5 Prognosztikai markerek ICI-vel kezelt melanomában

A klasszikus klinikopatológiai prognosztikai faktorok közé tartozik a Breslow-vastagság, az ulceráció, a mitotikus ráta, a sentinel nyirokcsomó státusz, valamint metasztatikus stádiumban a LDH és S100 értékek. Emellett a demográfiai tényezők (életkor, nem) és az ECOG státusz is befolyásolják a kimenetelt. Az immunterápiák megjelenése ellenére továbbra sincsenek

megbízható, validált prediktív biomarkerek, amelyek előre jeleznék a kezelésre adott választ. A TMB, a PD-L1 expresszió és a tumor-infiltráló limfocitákkal kapcsolatos kutatási eredmények bár ígéretesek, jelenleg még nem bizonyultak elég megbízhatónak. A génexpressziós profil vizsgálata (pl. DecisionDx-Melanoma, FDA Breakthrough Device) előremutató lépést jelenthet az integrált genomikai prognosztika irányába.

A bőr mellékhatások mint prognosztikai markerek

Egyre több evidencia utal arra, hogy bizonyos bőrgyógyászati mellékhatások – különösen a vitiligo, pruritus és makulopapulózis kiütés – a szisztémás immunaktiváció klinikai markerei. Számos retrospektív és prospektív vizsgálat kimutatta, hogy a cután irAE-k jelentősen hosszabb PFS-sel és OS-sel társulnak PD-1-gátlóval kezelt melanoma esetén. A jelenséget elsőként Sanlorenzo és munkatársai írták le melanomában, majd hasonló megfigyeléseket tettek nem-kissejtes tüdőrákban is. A bőr mellékhatások prognosztikus értéke függetlennek tűnik a PD-L1 expressziótól, a kiindulási klinikai jellemzőktől és a korábbi terápiáktól, ami arra utal, hogy a bőrtotoxicitás a fokozott antitumor immunitás indirekt jele.

2.6 A melanoma utánkövetése

A melanoma kiújulásának kockázata a diagnózist követő első 2–3 évben a legmagasabb, IIB stádiumtól meredeken emelkedik, ezt tükrözi az AJCC 8. kiadása is, amely egyértelműen elkülöníti az alacsony kockázatú (IA–IIA) és a magas kockázatú (IIB–IV) stádiumokat. A korábbi nemzetközi irányelvek jelentős eltéréseket mutattak, 2016 előtt nem javasolták a rutin képalkotást tünetmentes IIB stádiumban. A NCCN v3.2016 jelentős változást hozott azzal, hogy 3–12 havonta ajánlotta CT/PET-CT ± agyi MRI alkalmazását IIB–IV stádiumú betegek számára. Hasonló ajánlásokat fogalmaztak meg később az ESMO (2019) és az európai szakértői konszenzusok (2022). A módosításokhoz az a felismerés vezetett, hogy az IIB stádium kiújulási rátái közel azonosak a IIIA stádiuméval, és hogy az áttétek jelentős része ebben a csoportban aszimptomatikus, de képalkotóval jól detektálható. A modern terápiák korában a kisméretű, alacsony tumortömegű áttétek korai felismerése egyértelmű túlélési előnnyel jár, így a követésben a kockázat-alapú képalkotás került előtérbe, különösen IIB–IIIC stádiumban. A nagy kohorszvizsgálatok (pl. Smith és mtsai. 2022) megerősítik, hogy az IIB–IIIC stádiumú recidívák több mint fele képalkotással kerül felismerésre, gyakran klinikai tünetek nélkül. A monitorozás során az UH az optimális modalitás a nyirokcsomók értékelésére, a CT/PET-CT viszont a távoli áttétek kimutatására, az MRI pedig az agyi metasztázisok diagnosztikájára a

legalkalmasabb. A képalkotás emellett elengedhetetlen az immunterápia-specifikus válaszmintázatok – például a pseudoprogresszió – felismeréséhez is. Összességében a korszerű surveillance-stratégia a kockázat-alapú, stádiumhoz igazított képalkotást hangsúlyozza a magas kockázatú betegeknél, a korai stádiumokban pedig a klinikai ellenőrzést és a betegoktatást helyezi előtérbe, a hosszú távú túlélés és életminőség megőrzése érdekében.

3. Célkitűzések

3.1 A képalkotó vizsgálatok jelentősége a melanoma utánkövetésében

- A különböző képalkotó modalitások – kiemelten a CT-vizsgálatok – hatékonyságának és diagnosztikus hozamának értékelése a melanoma kiújulásának felismerésében, különböző stádiumokban, különös tekintettel a korai (I–IIA) és a magas kockázatú (\geq IIB) betegekre.
- A progresszió felismerésének módja (pl. beteg önvizsgálata, orvosi vizsgálat, ultrahang, CT, MRI), valamint ezek időzítésének és gyakoriságának, szerepének meghatározása a recidívák korai diagnózisában.
- A rutin képalkotó vizsgálatok – különösen a CT – költséghatékonyságának és klinikai indokoltságának elemzése korai stádiumú melanoma esetén, figyelembe véve a kiújulási arányokat, a fals pozitív eredményeket és a kumulatív sugárterhelés hosszú távú kockázatait.
- A melanoma utánkövetési protokollok optimalizálása a stádiumspecifikus képalkotás és a betegoktatás (önvizsgálat) szerepének integrálásával, egy személyre szabottabb és evidenciákon alapuló surveillance-stratégia bevezetésének érdekében.

3.2 A PD-1-gátlókhöz társuló bőrgyógyászati mellékhatások vizsgálata: klinikai retrospektív vizsgálat

- A mellékhatások részletes elemzése, különös tekintettel a bőrtoxicitásokra, PD-1-gátlóval (pembrolizumab, nivolumab) kezelt – metasztatikus vagy adjuváns indikációjú – betegek körében, valamint a mellékhatások prognosztikai jelentőségének vizsgálata a túlélési tekintetében.

- A bőr mellékhatások előfordulási arányának, klinikai megjelenésének, időbeli mintázatának és típusainak értékelése III–IV. stádiumú melanoma betegekben, beleértve a gyulladásos, depigmentációval járó és ritka immunmediált bőrjelenségeket.
- A bőrtotoxicitások és a betegség kimenetel közötti összefüggések vizsgálata, különösen a progressziómentes- (PFS), és a teljes túlélés (OS) tekintetében, a bőr irAE-k potenciális prognosztikai értékének meghatározása céljából.
- A bőrgyógyászati mellékhatások kezelésének és terápiás stratégiáinak részletes értékelése az optimális tüneti kontroll és az immunterápia fenntartásának összehangolása érdekében.

4. Anyag és módszer

A Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati, Venerológiai és Onkodermatológiai Klinikáján két, retrospektív betegvizsgálat történt. Az adatok kinyerése a MedSol rendszerből történt, az elemzés előtt anonimizálásra kerültek.

4.1 CT-vizsgálatok szerepe a melanoma utánkövetésében

4.1.1 Vizsgálati terv és betegkiválasztás

Az első retrospektív kohorszba a 2001–2011 között diagnosztizált, szövettanilag igazolt melanoma esetek kerültek bevonásra. Kizárási kritériumok: *melanoma in situ*, IV. stádiumú betegség a diagnózis időpontjában, ismeretlen stádium, illetve < 3 év utánkövetési idő.

A melanoma adatbázis részletes klinikopatológiai, stádium-, kezelés-, kiújulás- és képalkotó vizsgálati információkat tartalmazott. A vizsgálat 2014 decemberében indult.

4.1.2 Képalkotó és utánkövetési protokoll

A stádiumbesorolás az AJCC 7. kiadás alapján készült el. Sentinel nyirokcsomó-biopszia történt >0,75 mm Breslow-nál, ulceráció, illetve >1/mm² mitotikus ráta esetén. Magas kockázatú betegségnek az IIB vagy annál magasabb stádium számított (ESMO 2015).

A 2001–2011 közötti intézményi kivizsgálási protokoll szerint a rutin utánkövetés az alábbiak szerint zajlott:

- **Évente** mellkas–has CT és koponya CT/MRI
- **Félévente** mellkasröntgen, hasi és regionális nyirokcsomó-ultrahang,
- **Fizikális vizsgálat** 3 havonta (0–3. év), majd 6 havonta a 10. évig. A betegek az önvizsgálatra vonatkozó tanácsadásban is részesültek.

4.1.3 Képpalkotó eredmények osztályozása

A CT-leletek valódi pozitív, fals pozitív vagy valódi negatív kategóriákba kerültek besorolásra. A detektálás módját (képpalkotás vs. klinikai felismerés) betegenként, átfedést kizárva határoztuk meg. A vizsgálat során rögzítésre kerültek a véletlenszerűen felfedezett, nem melanoma eredetű tumorok is.

4.1.4 Statisztikai elemzés

A kiújulás idejét, a detektálás módját és a túlélési trendeket Kaplan–Meier görbével és log-rank teszttel ($p < 0,05$) elemeztük. Külön vizsgáltuk a CT, ultrahang, orvosi vizsgálat és beteg által végzett önvizsgálat diagnosztikus értékét. A statisztikai elemzések a GraphPad Prism programmal készültek. Etikai engedély: AOK/2018/7356.

4.2 A PD-1 gátlókhöz társuló bőrgyógyászati mellékhatások vizsgálata

4.2.1 Vizsgálati terv és betegkiválasztás

A második retrospektív vizsgálatba a III–IV. stádiumú melanoma miatt pembrolizumabbal vagy nivolumabbal kezelt betegeket vontuk be (2015 augusztus – 2022 május). Kizárási kritériumok: utánkövetés elvesztése, klinikai vizsgálati részvétel, valamint anti-PD-1 + ipilimumab kombinációs terápia.

4.2.2 Adatgyűjtés

A gyűjtött adatok a következők voltak: demográfiai adatok, kezelés típusa és időtartama, bőr és nem bőr mellékhatások megjelenése és súlyossága, korábbi bőrbetegségek, AE-kezelés, eozinofilszám (kiindulási és AE kialakulásakor), progresszió és halálozás időpontjai. A

mellékhatások értékelése a CTCAE v4.03, a terápiás válasz esetében pedig a RECIST v1.1 alapján történt.

4.2.3 Statisztikai elemzés

A PFS a kezelés megkezdésétől a progresszióig, az OS a kezelés kezdetétől a halálozásig tartó időtartamot jelentette; az utóbbi esetben az utolsó kontrollnál cenzorálás történt. Az OS és PFS elemzésére Kaplan–Meier görbéket és log-rank tesztet alkalmaztunk. A mellékhatások megjelenésének idejét és súlyosságát Mann–Whitney-teszttel hasonlítottuk össze. A kovariánsok (életkor, nem, Breslow-vastagság, ulceráció, LDH, ECOG, stádium, terápiás vonal, társbetegségek) hatását Chi²-próba, Fisher-exact teszt és Cox-regresszióval elemeztük. Az elemzések a R 3.5.1, GraphPad Prism v8 és Microsoft Excel programokkal készültek. Etikai engedély: AOK/2024/9913.

5. Eredmények

5.1 CT-vizsgálatok szerepe a melanoma utánkövetésében

5.1.1 Betegkohorsz és kiindulási jellemzők

2001 és 2011 között összesen 831 melanomával diagnosztizált eset szerepelt az intézményi adatbázisban. 182 beteg nem felelt meg a beválasztási feltételeknek: 107 eset *melanoma in situ* volt (0. stádium), 19 beteg diagnóziskor IV. stádiumú volt, 18 esetben nem állt rendelkezésre megfelelő szövettani dokumentáció, további 38 betegnél pedig az utánkövetés hossza nem érte el a 3 évet. Így a retrospektív vizsgálatunkba 649 beteget tudtunk bevonni.

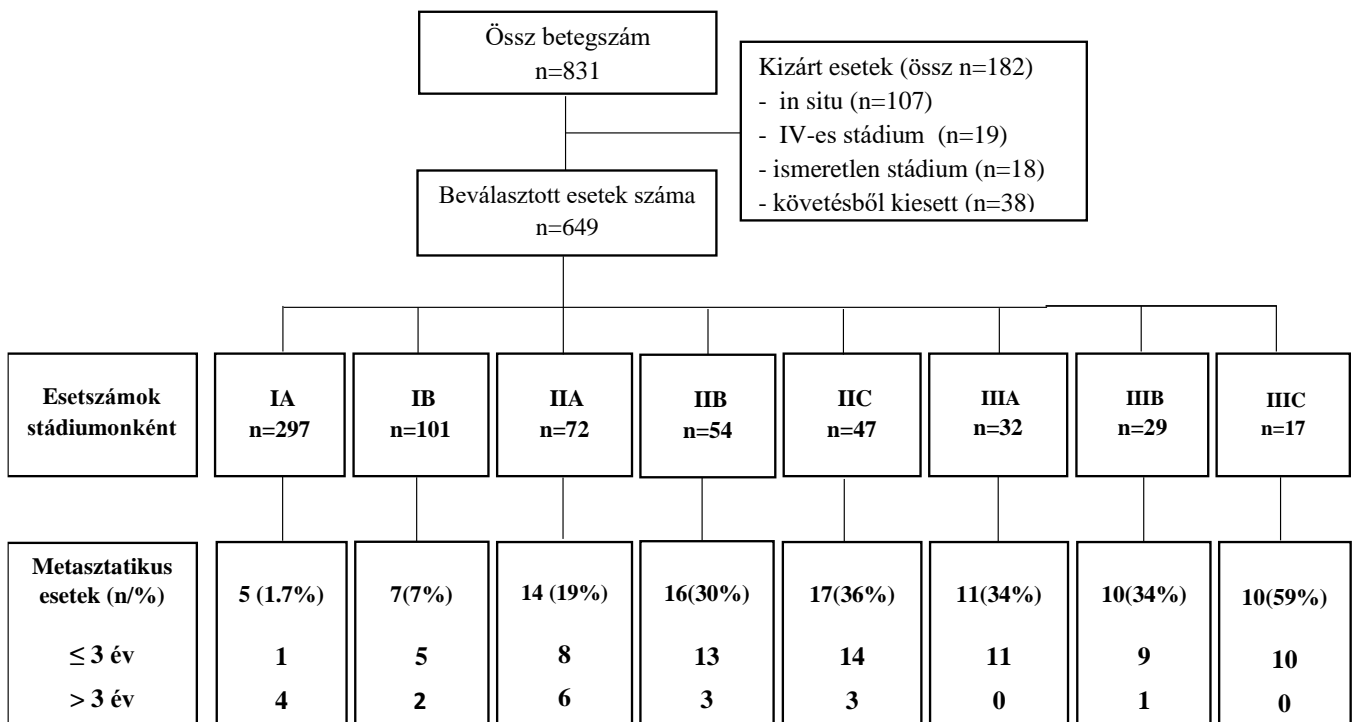
A betegcsoport 339 nőből (52%) és 310 férfiből (48%) állt. Az átlagéletkor 56,7 év volt (16–95 év). A betegek több mint fele I. stádiumú melanomával került diagnosztizálásra: 297 eset (46%) IA, 101 eset (16%) pedig IB stádium volt. A további stádiummegoszlás: IIA – 72 beteg (11%), IIB – 54 beteg (8%), IIC – 47 beteg (7%), III. stádium – 78 beteg (12%) (1. ábra). A medián utánkövetési idő 5,3 év volt (3–13 év).

5.1.2 A kiújulások aránya és időbeli megoszlása stádium szerint

Az utánkövetési időszakban összesen 90 betegnél (14%) igazolódott progresszió. Az I. stádiumú csoportban 398 betegből 12 esetben (3%), a II. stádiumban 173 betegből 47 esetben

(27%), míg a III. stádiumban 78 betegből 31 esetben (40%) jelentkezett recidíva. A stádium szerinti teljes esetszám- és kiújulási megoszlás az 1. ábrán látható.

1. ábra. A vizsgálati populáció. Az ábra összefoglalja a betegcsoport jellemzőit, beleértve a kizárt és az elemzésbe bevont esetek számát stádiumonként, valamint a stádiumokhoz tartozó metasztatikus esetek számát. A vízszintes sorokban feltüntetett százaléktételek az adott stádiumcsoporton belül a metasztatikus esetek arányát jelzik az összes esethez viszonyítva.



5.1.3 A korai áttétek felismerésének módja

A 90 áttétes beteg közül 71-nél (79%) az utánkövetés első három évében került felismerésre: 40 eset az első évben, 23 a második évben, és 8 a harmadik évben. Ezek között 51 regionális metasztázis szerepelt (21 nyirokcsomó- és 30 in-transit), míg 20 távoli metasztázis volt. Az első három évben kialakuló távoli áttétek leggyakoribb lokalizációja a tüdő volt (6 eset), ezt követték a távoli nyirokcsomók (4 eset), az agy (3 eset) és a máj (2 eset). Öt esetben egyszerre több szervrendszert érintő áttét jelentkezett.

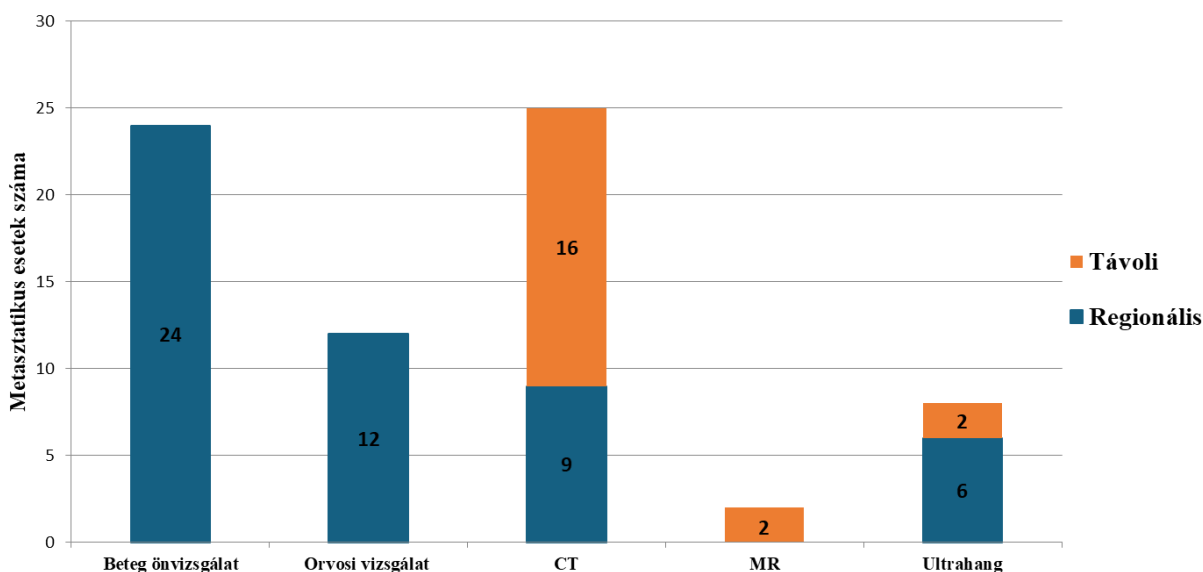
A felismerési módokat tekintve az első három évben:

- 24 metasztázist a betegek saját önvizsgálat során ismertek fel
- 12 eset rutinszerű fizikális vizsgálat során került azonosításra
- 35 esetet képalkotó vizsgálat ismert fel. Közülük 25 CT-, 8 ultrahang-, és 2 MRI-vizsgálat alapján igazolódott

Ennek megfelelően a három éven belül azonosított metasztázisok 49%-át képalkotó vizsgálat igazolta. Kiemelendő, hogy CT szűrte ki önmagában a korai kiújulások 35%-át (25 eset). A CT-vel detektált metasztázisok 64%-a (16 eset) távoli, 36%-a (9 eset) pedig regionális volt (2. ábra).

2. ábra. A követés első három évében azonosított metasztatikus esetek megoszlása (n = 71).

A CT 25 esetet (35%), a beteg önvizsgálata 24 esetet (34%), a fizikális vizsgálat 12 esetet (17%), az ultrahang 8 esetet (11%), míg az MRI 2 esetet (3%) tárt fel. Megjegyzés: az esetszámok az egyes felismerési módszereknek megfelelően szerepelnek; a módszerek nem voltak kölcsönösen kizáróak.



A CT-vel azonosított távoli metasztázisok mindegyike olyan esetben jelentkezett, ahol az azt megelőző hat hónapon belül végzett képalkotó vizsgálatok (hasi ultrahang és mellkasröntgen) negatív eredményt mutattak. Párhuzamos képalkotás nem történt, ezért más modalitások képessége a korábbi felismerést illetően nem ítéhető meg. Korábbi vizsgálatok ugyanakkor egyértelműen igazolták a CT magasabb érzékenységét a pulmonális metasztázisok kimutatásában: a CT a 5 mm-nél kisebb góccokat is detektálja, míg a mellkasröntgen a 6–10 mm-es elváltozásoknak csupán körülbelül 50%-át képes felismerni. A CT-vel azonosított regionális metasztázisokat (n = 9) minden esetben a tervezett kontrollvizsgálatot megelőzően végzett felvétel mutatta ki. Bár a betegek tünetmentesek voltak, az ezt követő fizikális vizsgálat öt esetben megnagyobbodott nyirokcsomókat tárt fel, ami azt jelzi, hogy ezeknek a regionális metasztázisoknak a fele klinikailag rejtve maradt volna képalkotó vizsgálat nélkül.

5.1.4 Késői kiújulások három év után

Az első három évet követően további 19 kiújulás került dokumentálásra: 9 eset a 4. évben, 4 eset az 5–6. év között és 6 eset a 6. évet követően.

5.1.5 A képalkotó módszerek diagnosztikus hatékonysága

Az utánkövetés során alkalmazott különböző detektálási módszerek hatékonysága időbeli, és a melanoma stádiumok szerinti megoszlása alapján került értékelésre. A CT-vizsgálatok minden stádiumban és az utánkövetés teljes időtartama alatt a legmagasabb és legállandóbb detektálási arányt mutatták. Az ultrahang a követés korai éveiben bizonyult különösen hatékonynak, ugyanakkor az ötödik évet követően már nem került felismerésre metasztázis. A beteg önvizsgálata és a fizikális vizsgálatok szintén döntően az első öt év során bizonyultak hatékonynak, majd ezt követően detektálási arányuk stabil, a CT-hez hasonló mintázatot mutatott. Stádiumspecifikus különbségek is megfigyelhetők voltak: a IIIC stádiumú betegek esetében az első két év alatt jelentkezett a legmeredekebb csökkenés, ami az áttétek korai megjelenésére utal.

5.1.6 Egyéb tumorok véletlenszerű felismerése

A melanoma áttéteken kívül az utánkövetés ideje alatt 21 betegnél (3%) egyéb, nem bőreredetű malignitás került diagnosztizálásra. Ezek között 7 vese-, 5 központi idegrendszeri, 3 húgyhólyag-, 3 prosztatata-, 1 tüdő-, 1 petefészekdaganat, valamint 1 follicularis lymphoma szerepelt.

5.1.7 A CT-vizsgálatok felhasználása és diagnosztikus hatékonysága

Az utánkövetés tíz éve alatt összesen 6555 CT-vizsgálat történt. Ezek közül 3633 CT (55%) az első három évben történt, amit 707 agyi MRI követett. Az első három évben végzett CT-k közül 28 eset (0,8%) bizonyult valódi pozitívnak, míg 39 eset (1,07%) téves pozitív eredményt adott. A vizsgálati időszak első három évében betegenként átlagosan mintegy öt CT-vizsgálat történt (évente 1–2 alkalommal).

A CT-k gyakoriságát és pozitivitását stádiumok szerint is vizsgáltuk:

- IA stádiumban 1739 CT készült (a teljes CT-mennyiség 48%-a), és egyik sem azonosított metasztázist
- II. stádiumban 780 CT-vizsgálat történt, amelyek közül 14 (1,8%) mutatott metasztázist
- III. stádiumban 449 CT-vizsgálat készült, ezek közül 11 (2,4%) lett pozitív

5.2 A PD-1-gátlóhoz társuló bőrgyógyászati mellékhatások

5.2.1 A betegek demográfiai és kezelési jellemzői

A vizsgálatba 174, előrehaladott melanomában szenvedő beteg került bevonásra, közülük 96 férfi és 78 nő. A teljes betegcsoport kaukázusi származású volt. Az anti-PD-1 terápia megkezdésekor a medián életkor 64 év volt. A terápia megoszlását tekintve 107 beteg (61%) pembrolizumabot, míg 67 beteg (39%) nivolumabot kapott. Az anti-PD-1 kezelés medián időtartama 10 hónap volt, ez idő alatt átlagosan 11 infúzió került beadásra.

A kezelési stratégiát tekintve 66 beteg (38%) első vonalban, 38 beteg (22%) második vonalban, 16 beteg (9%) harmadik vonalban, 4 beteg negyedik vonalban, 1 beteg pedig ötödik vonalban részesült anti-PD-1 terápiában. Emellett 48 esetenél adjuváns indikációban, 1 betegnél pedig neoadjuváns terápiaként szerepelt ez a hatóanyag. A vizsgálat lezárásakor 33 beteg még aktív anti-PD-1 kezelés alatt állt.

5.2.2 A mellékhatások gyakorisága és súlyossága

Összesen 148, bőr és nem bőr mellékhatás került rögzítésre 96 betegnél (55%), és közülük 39 betegnél (41%) egynél több mellékhatás is kialakult. A mellékhatások medián megjelenési ideje 19 hét volt az anti-PD-1 kezelés megkezdését követően. A mellékhatások többsége (138 eset; 93%) CTCAE szerinti 1–2-es grádusú, míg 10 eset (7%) 3–4-es fokú volt.

A kezelés megszakítására 74 esetben (43%) betegségprogresszió miatt, 14 esetben haláleset miatt, 10 esetben pedig a toxicitás miatt került sor. Az utóbbi csoportban a következő

mellékhatások szerepeltek: nephritis (3 eset), colitis (1 eset), hypophysitis (1 eset), hypoadrenia (1 eset), anaemia (1 eset), myopathia (1 eset) és bőrtotoxicitás (2 eset).

A részletes betegjellemzők összefoglalását a **3. táblázat** tartalmazza.

3. táblázat: A betegek jellemzői. Rövidítések: *cAE* – *cutan mellékhatás*; *NA* – *nem alkalmazható*; *N* – *esetszám*.

| Demográfiai jellemzők | Bőr mellékhatással rendelkező betegek száma N = 50 | Bőr mellékhatás nélküli betegek száma N = 124 | Betegek összesen N = 174 |
|--|--|---|--------------------------|
| Férfi | 29 | 67 | 96 |
| Nő | 21 | 57 | 78 |
| Medián életkor a terápia kezdetén | 65 (27-87) | 64 (21-87) | 64 (21-87) |
| Klinikai jellemzők | | | |
| Korábbi vitiligo | 3 | NA | 3 |
| Korábbi atópiás vagy gyulladásos betegség | 5 | NA | 5 |
| Kezelési jellemzők N(%) | | | |
| Pembrolizumab | 28 (56%) | 79 (64%) | 107 (61%) |
| Nivolumab | 22 (44%) | 45 (36%) | 67 (39%) |
| Anti-PD-1 kezelés medián időtartama | 14 (3-52) hónap | 6 (1-46) hónap | 10 (1-52) hónap |
| Infúziók medián száma | 18 (3-68) | 8 (1-61) | 11 (1-68) |
| A kezelés megszakításának oka, N(%) | | | |
| Progresszió | 15 (30%) | 59 (48%) | 74 (43%) |
| Halál | 3 (6%) | 11 (9%) | 14 (8%) |
| Mellékhatás | 1 (2%) | 9 (7%) | 10 (6%) |
| Anti-PD-1 line, N(%) | | | |
| Első vonal | 36 (72%) | 90 (73%) | 126 (72%) |
| Másod vonal | 10 (20%) | 27 (22%) | 37 (21%) |
| Harmad vonal | 4 (8%) | 5 (4%) | 9 (5%) |
| Negyed vonal | 0 | 1 (0,08%) | 1 (0,6%) |
| Ötöd vonal | 0 | 1 (0,8%) | 1 (0,6%) |
| adjuváns | 11 (22%) | 37 (30%) | 48 (28%) |
| neoadjuváns | 0 | 1 (0,8%) | 1 (0,6%) |

| | | | |
|--|--|--|--|
| Emelkedett eozinofilszám anti-PD-1 kezelés alatt, N(%) | 9 (18%) | NA | 9 (5%) |
| Nem bőr mellékhatások, N(%) | Események száma bőr mellékhatás esetén N=30 | Események száma bőr mellékhatás nélkül N=52 | Összes nem bőr mellékhatás N=82 |
| Thyreoiditis | 9 (30%) | 16 (31%) | 25 (30%) |
| Fáradtság | 12 (40%) | 6 (12%) | 18 (22%) |
| Pneumonitis | 3 (10%) | 7 (13%) | 10 (12%) |
| Hypophysitis | 1 (3%) | 1 (2%) | 2 (2%) |
| Egyéb toxicitás (colitis, reflux, szemszárazság, nephritis, anaemia, pancreatitis, diabetes, thrombocytopenia, polymyalgia rheumatica) | 5 (17%) | 22 (42%) | 27 (33%) |
| Grade 1 | 17 (56%) | 18 (35%) | 35 (43%) |
| Grade 2 | 12 (40%) | 27 (52%) | 39 (48%) |
| Grade 3 | 1 (3%) | 6 (11%) | 7 (8%) |
| Grade 4 | 0 | 1 (2%) | 1 (1%) |

5.2.3 A bőr mellékhatások jellemzői

Összesen 50 betegnél (29%) alakult ki bőr mellékhatás, a teljes cAE-szám 66 volt, egyenlő megoszlásban a pembrolizumab (n = 33) és a nivolumab (n = 33) kezelés mellett. A bőr toxicitást mutató betegek közül 35-nél egyetlen, 13-nál 2, két betegnél ≥ 3 egyidejű cAE volt látható. Huszonhat esetben a bőr mellékhatások nem bőr toxicitással együtt jelentkeztek. A leggyakoribb cAE-k a vitiligo (18; 27%), a pruritus (14; 21%) és a makulopapulózus kiütés (14; 21%) voltak. Ritkábban fordult elő xerostomia (8), lichenoid kiütés (4), acneiform kiütés (2), psoriasis exacerbatio (1), bullosus pemphigoid (1), Grover-kór (1), erythema multiforme-szerű kiütés (1), alopecia areata (1) és eosinophil folliculitis (1).

Az események többsége enyhe volt: 28 grade 1, 36 grade 2, és mindössze 2 grade 3 (bullosus pemphigoid és erythema multiforme-szerű kiütés). Utóbbi két mellékhatás nivolumab mellett alakult ki. Grade 4 esemény nem fordult elő, és egyetlen esetben sem került sor a kezelés végleges leállítására. A bőr mellékhatások medián megjelenési ideje 22 hét volt a kezelés megkezdése után.

5.2.4 A specifikus bőr reakciók osztályozása

5.2.4.1 Gyulladásos bőrreakciók

Maculopapulózus kiütés: 14 betegnél fordult elő, medián megjelenési ideje 7,5 infúzió és 23,5 hét volt. Valamennyi eset grade 1–2 súlyosságú volt, és átlagosan 7 hét alatt rendeződött lokális kortikoszteroidok ± antihisztaminok alkalmazásával. A kezelés két esetben átmenetileg megszakításra került. Hétnél társult egyéb AE, négy esetben eosinophilia jelentkezett.

Lichenoid kiütés: 4 betegben volt megfigyelhető, beleértve az orális vagy genitális érintettséget is. A szövettan interface dermatitist igazolt. A medián megjelenési idő 7 infúzió és 17,5 hét volt. Valamennyi eset lokális kortikoszteroidra jól reagált, terápiamódosítás nem történt. Két betegben thyreoiditis, két betegben eosinophilia lépett fel.

Psoriasisiform kiütés: Egy betegnél psoriasis súlyosbodása jelentkezett a 25. héten, 8 infúzió után; lokális szteroidkezelésre javult.

Pruritus: 14 beteg számolt be viszketésről. A medián megjelenési idő 7 infúzió és 18 hét volt. A legtöbb eset grade 2 volt (n = 11). Hidratálók, antihisztaminok és lokális szteroidok alkalmazásával 10 eset teljesen rendeződött.

Egyéb bőrgyógyászati eltérések

Vitiligo: 18 betegnél fordult elő (16 de novo; 2 fellángolás). A medián megjelenési idő 28 hét volt. A leggyakrabban érintett területek: arc (9), kéz (8), alkar (7), törzs (6), nyak (4), mellkas és lábak (3–3 eset). Egy betegnél 44 hét után teljes testszőrzet-depigmentáció alakult ki. Vitiligo 4 betegnél más cAE-vel, 10 esetben szisztémás AE-vel társult. A súlyosság grade 1 (n = 8) vagy grade 2 (n = 10) volt. Eosinophilia 4 esetben fordult elő (4. ábra c).

Xerostomia: Nyolc esetben jelent meg, medián 15 hét és 4 infúzió után. Öt esetenél más cAE-vel társultan jelentkezett. Kezelése nyálkahártya lubrikánsokon alapult; a vizsgált négy betegnél autoimmun szerológia negatív volt.

Bullosus eruptiók: Egy betegben alakult ki bullosus pemphigoid a második nivolumab-infúziót követően. Szisztémás szteroidkezelést igényelt, és a szteroid csökkentése, illetve a nivolumab újraindítása után kiújult. A nivolumab abbahagyása után pembrolizumabra

váltottunk, enyhe intermittáló hólyagképződés volt látható, amely alacsony dózisú orális szteroidokra reagált.

5.2.4.2 Ritka dermatológiai toxicitások

Morbus Grover: Egy eset jelentkezett 69 hét után, viszkető papulákkal a törzsön és karokon. Hat hét alatt lokális szteroidkezelésre rendeződött. Fáradtság és hypothyreosis társult hozzá.

Acneiform kiütés: Két betegnél fordult elő, grade 1–2 súlyossággal, 2–4 infúzió (~8 hét) után. Néhány hónap alatt spontán megszűnt.

Erythema multiforme-szerű kiütés: Egy esetről fordult elő az első infúziót követően, a diagnózist szövettani vizsgálat is megerősítette. Tekintettel a grade 3 toxicitásra a kezelést két hónapra felfüggesztettük, a tünetek lokális/szisztémás szteroid terápiát követően regrediáltak. A PD-1 gátló kezelést újraindítottuk; a beteg azonban 8 hónappal később progresszió miatt elhunyt.

Alopecia areata: Egy betegnél 88 hét és 20 infúzió után alakult ki; lokális kezelést követően 3,5 hónap alatt regresszió indult meg.

Eosinophil folliculitis Egy betegnél eosinophil folliculitist diagnosztizáltunk, amelyet szövettani vizsgálat is megerősített. A betegnél további négy bőrgyógyászati mellékhatás (vitiligo, makulopapuláris kiütés, pruritus és alopecia areata), valamint hypothyreosis is előfordult.

5.2.5 Nem bőr immunmediált mellékhatások

A 72 betegnél összesen 82 nem bőr toxicitás fordult elő; 46 esetben kizárólag nem bőr mellékhatás jelentkezett, míg 26 betegnél bőr és nem bőr toxicitást egyaránt előfordult. A betegek többségénél (83%) egyetlen nem bőr mellékhatás fordult elő, míg 12 betegnél 2 vagy több (17%). A medián megjelenési idő 4,2 hónap volt.

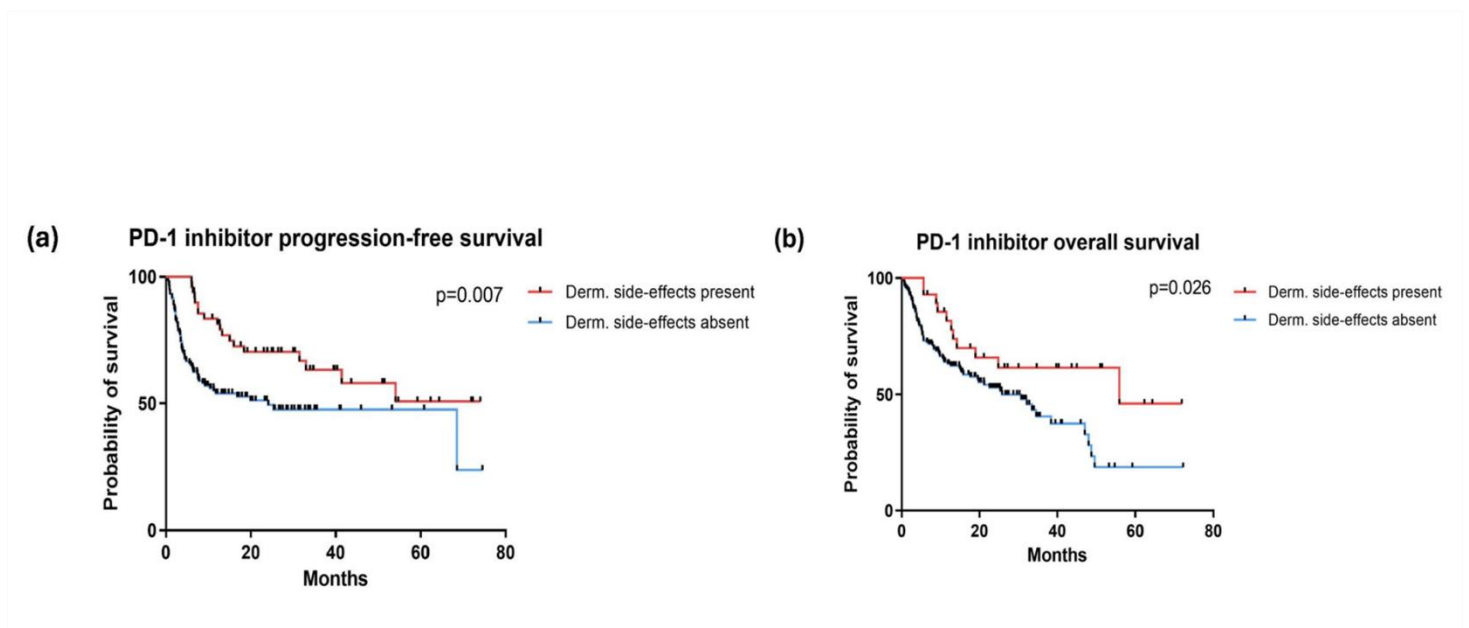
A leggyakoribb toxicitások: thyroiditis (25; 30%), fáradtság (18; 22%), pneumonitis (10; 12%), ezt követően colitis (5) és nephritis (3). Ritkábban fordult elő hypophysitis, pancreatitis, myopathia, polymyalgia rheumatica, mellékvese-elégtelenség, anaemia, diabetes, neuropathia, encephalitis, thrombocytopenia és szemszárazság.

5.2.6 A bőrtoxicitás és a túlélés összefüggései

A PD-1-gátló kezelés során bőr mellékhatást mutató betegek szignifikánsan jobb PFS-t ($P = 0.007$) és OS-t ($P = 0.026$) értek el, mint azok, akiknél nem alakult ki bőrtoxicitás (7a–b ábra).

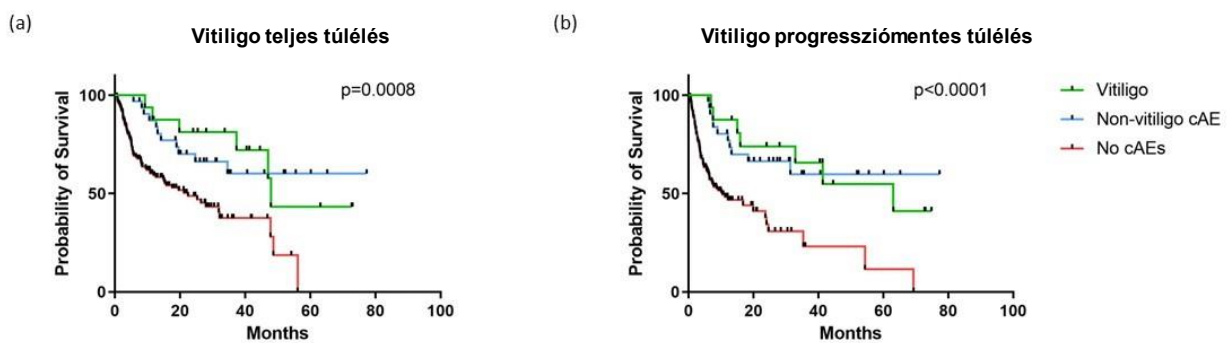
Egy évnél a PFS 81% volt a cAE-csoportban, szemben a teljes kohorsz 56%-ával, míg az OS 82% volt az előbbi és 62% az utóbbi csoportban. A medián PFS és OS szignifikánsan magasabb volt cAE esetén, mint a bőrtoxicitás nélküli betegcsoportban (medián PFS 26 hónap vs. 9 hónap, $P < 0,0001$; medián OS 26 hónap vs. 11 hónap, $P < 0,0001$).

7. ábra. Kaplan–Meier görbék (a) a progressziómentes túlélés és (b) az össztúlélés anti–PD-1 terápiában részesülő melanoma betegek körében, dermatológiai mellékhatások jelenléte, illetve hiánya szerinti összehasonlításban.



A bőr mellékhatást mutató betegek közül 31 beteg (62%) életben volt a vizsgálat lezárásakor. Ebben a csoportban magasabb válaszarány volt megfigyelhető: a betegek 60%-a komplett (17/50) vagy parciális remissziót (7/50) ért el, további 6 beteg pedig stabil betegséget mutatott.

A részletes alcsoportelemzés kedvezőbb OS-t ($P = 0,0008$) és PFS-t ($P < 0,001$) mutatott a vitiligo megjelenése esetén, a vitiligo nélküli és cAE-t nem mutató csoportokhoz képest (9. ábra). Hasonló tendencia volt megfigyelhető a gyulladásos csoportban ($P = 0,06$), amely a makulopapulózus kiütést, a lichenoid kiütést és a psoriasis eseteket foglalta magában. Ugyanakkor a makulopapulózus alcsoport önálló vizsgálata nem eredményezett szignifikáns összefüggést.



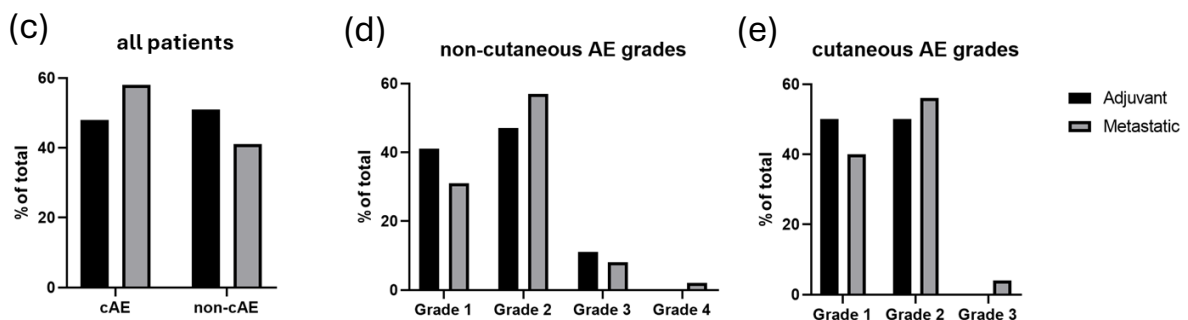
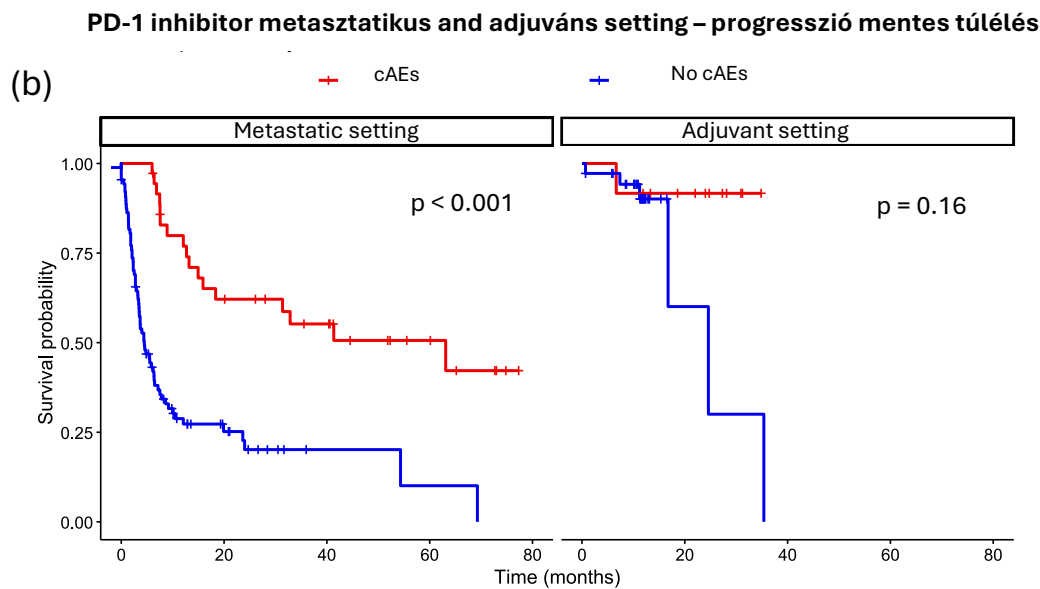
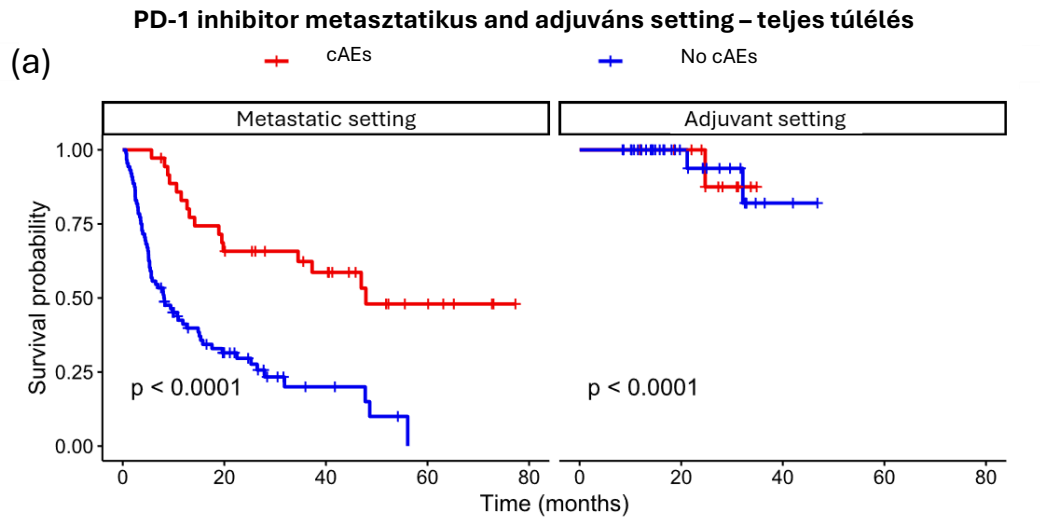
9. ábra. Kaplan–Meier görbék (a) az össztúlélésről és (b) a progressziómentes túlélésről, a dermatológiai mellékhatások jelenlétének és hiányának összehasonlításával, külön kiemelve a vitiligóval társuló és a vitiligo nélküli eseteket.

Részletes elemzés készült a cAE- és nem cAE-csoportok összehasonlítására a prognosztikai tényezők tekintetében, beleértve a beteg életkorát, nemét, a primer tumor Breslow-vastagságát és ulcerációját, az LDH-szinteket, az ECOG státuszt, a társbetegségeket, a tumorstádiumot és a kezelési vonalat. Az elemzés célja az volt, hogy kizárja a terápiás sikerrel vagy az életkilátásokkal összefüggő független zavaró tényezők jelenlétét. A csoportok között nem

mutatkozott szignifikáns különbség, ami tovább erősíti azt a megfigyelést, hogy a cAE-vel rendelkező betegek körében kedvezőbb OS- és PFS- eredmények voltak megfigyelhetők a cAE-t nem mutató csoporthoz viszonyítva.

Továbbá, a fő prognosztikai tényezőket magában foglaló multivariáns elemzés során azt találtuk, hogy az ECOG ≥ 1 státusz szignifikánsan negatív hatással járt mind az OS-re, mind a PFS-re, míg a cutan mellékhatások jelenléte ezzel szemben szignifikánsan pozitív hatással társult (hosszabb túlélési idő mind OS, mind PFS tekintetében).

Az adjuváns és metasztatikus alcsoportok külön vizsgálata során a metasztatikus betegek esetében a cAE-k jelenléte szignifikánsan jobb OS-t és PFS-t eredményezett a cAE-t nem mutatókhoz képest. Az adjuváns csoportban hasonlóan kedvező tendencia volt megfigyelhető, bár a statisztikai elemzést a rövidebb utánkövetési idő és a kisebb esetszám korlátozza (10a-b ábra). A bőr és nem bőr mellékhatások előfordulási aránya és súlyossága között nem mutatkozott szignifikáns eltérés az adjuváns és a metasztatikus csoportok között (10c-e ábra).



10. ábra. (a-b) Kaplan–Meier görbék, amelyek a progressziómentes túlélést hasonlítják össze metasztatikus és adjuváns betegek körében, a dermatológiai mellékhatások jelenléte, illetve hiánya alapján. (c–e) Oszlopdigrammok, amelyek a metasztatikus és adjuváns betegek megoszlását szemléltetik: (c) valamennyi bőr és nem bőr mellékhatásban érintett beteg; (d) a nem bőr mellékhatások súlyossági fok szerinti eloszlása; (e) a bőr mellékhatások súlyossági fok szerinti eloszlása.

6. Megbeszélés

Klinikai protokollunk 2013 előtt valamennyi melanoma esetében évenkénti CT-, valamint félévenkénti ultrahang- és mellkasröntgen-vizsgálatot írt elő. Ez a gyakorlat lehetővé tette egy, stádiumtól függetlenül alkalmazott, intenzív CT-alapú követési stratégia hatékonyságának vizsgálatát, különösen az első három évben, amikor a legtöbb kiújulás jelentkezik. Vizsgálati anyagunkban a metasztázisok 79%-át ebben az időszakban azonosítottuk, döntően belszervi, képalkotó vizsgálattal jól felismerhető lokalizációban. A kiújulási kockázat erősen stádiumfüggő volt: 3% (I stádium), 19% (IIA), illetve 30% (IIB), ami összhangban áll a jelenlegi irányelvekkel, amelyek az IIB stádiumot magas kockázatúként határozzák meg. A felismerési módszereket tekintve a CT bizonyult a leghatékonyabbnak (a recidívák 35%-a), meghaladva az ultrahang (11%), a fizikális vizsgálat (17%) és a beteg önvizsgálat (34%) teljesítményét. A CT diagnosztikus hatékonysága korai stádiumban (IA–IIA) alacsony volt, ami összhangban áll az irodalmi adatokkal: alacsony kockázatú betegek esetében a rutin képalkotás korlátozott értékű, miközben sugárterhelést és többletköltséget eredményez. A PET/CT egyértelműen jobb hatékonyságot mutat a távoli metasztázisok kimutatásában, míg az MR marad a választandó modalitás az agyi metasztázisok vizsgálatára. Eredményeink alátámasztják a rizikó-alapú irányelveket, amelyek IIB–IV stádiumban 3–12 havonta javasolják a CT/PET-CT képalkotást, míg korai stádiumban a klinikai követést részesítik előnyben. A betegoktatás továbbra is alapvető fontosságú, mivel a recidívák 34%-át a betegek önmaguk észlelték. A korai felismerés kulcsfontosságú a hatékony szisztémás terápiák korszakában, mivel az alacsony tumortömeggel megkezdett terápia szignifikánsan javítja a célzott terápia és a PD-1-gátlók hatékonyságát. A PD-1 gátló kezelésben részesülő betegek 29%-nál alakult ki immunmediált bőr mellékhatás, többnyire enyhe formában.

Eredményeink alátámasztják, hogy a cAE-k szignifikáns összefüggést mutatnak a kedvezőbb túléléssel, függetlenül az ismert prognosztikai tényezőktől. A vitiligo bizonyult a legerősebb túlélési markernek, összhangban az irodalomban leírt adatokkal, klinikai vizsgálatok eredményével, amelyek a bőr irAE-k megjelenése mellett ~50%-kal csökkent mortalitási kockázatot igazoltak. A jelenség valószínűleg a kifejezett szisztémás immunaktiváció és az epitópspredding következménye, amit hisztopatológiai és transzlációs kutatások (CD8+ T-sejt infiltráció, IFN- γ -mediált útvonalak) is támogatnak. Egyéb gyulladásszerű cAE-k – makulopapulózis, lichenoid és psoriasiform kiütések – szintén kedvezőbb kimenetellel társultak, bár kisebb mértékben. A legtöbb cAE jól kezelhető volt lokális terápiával, így a PD-

I-gátlók végleges leállítására ritkán volt szükség, ami összhangban áll a nemzetközi irAE-kezelési irányelvekkel. A bőr toxicitások előfordulása és súlyossága adjuváns és metasztatikus betegek között hasonló volt, ami arra utal, hogy a cAE-k a PD-1-gátlás intrinszik immunológiai hatásait tükrözik, nem pedig a tumorterhelés mértékét. Bár a prognosztikus összefüggések legerősebbek metasztatikus betegségben voltak, az adjuváns kohorszban is megfigyelhető volt egy kedvező tendencia. Eredményeink hangsúlyozzák a dermatológiai vizsgálatok jelentőségét a rutin onkológiai utánkövetésben, mivel a cAE-k egyszerre hordoznak klinikai és prognosztikai információt. A vitiligo vagy más cAE megjelenése a kezelés hatékonyságának jelzője lehet, és befolyásolhatja a monitorozás intenzitását vagy a képalkotási stratégiák finomhangolását.

A vizsgálat korlátai közé tartozik a retrospektív, monocentrikus jelleg, valamint a túlnyomórészt kaukázusi betegpopuláció, ami szükségessé teszi nagyobb, prospektív és etnikailag diverz kohorszok bevonását a jövőbeni kutatásokba. További kutatások szükségesek a cAE-k prognosztikai értékének megerősítéséhez, a biomarkerek (pl. ctDNA, génexpressziós profilozás) integrálásához a kockázatbecslés finomítása érdekében. Fontos továbbá az optimális képalkotási intervallumok meghatározása, egyensúlyt teremtve a korai felismerés előnye és a sugárterhelés, valamint a költségek terhe között.

Összességében eredményeink egy kockázatadaptált melanoma-utánkövetési stratégia alkalmazásának lehetőségét vetítik előre:

- korai stádiumban (IA–IIA) a rutin képalkotás nem indokolt
- IIB+ stádiumban strukturált CT/PET-CT követés javasolt, különösen az első három évben
- agyi metasztázisok esetén az MR, szisztémás áttétek esetén a CT vagy PET-CT a választandó modalitás
- a dermatológiai gondozás és a beteg önvizsgálat az utánkövetés alapvető elemei,
- A PD-1-gátlókhöz társuló bőr mellékhatások klinikailag releváns jelzői a hatékony antitumor immunválasznak, és jelentős szerepet töltenek be a személyre szabott melanoma ellátás kialakításában

7. Összefoglalás

A melanoma optimális kezelése két alappilléren nyugszik, ezek: a modern immunonkológiai terápiák valamint a képalkotó alapú utánkövetés. Míg a CT és a PET/CT lehetővé teszi a tünetmentes metasztázisok korai azonosítását, addig a PD-1-gátló kezeléshez társuló bőr mellékhatások – például a vitiligo vagy a gyulladáscsökkentő kiütések – kedvező prognosztikai markerek lehetnek. Ez az összefüggés kiemeli az integrált utánkövetési stratégiák jelentőségét, amelyekben a dermatológiai monitorozás értékesen egészíti ki a radiológiai vizsgálatokat. A cAE-k felismerése a szisztémás immunaktiváció jelzőjeként pontosíthatja a képalkotási intervallumok megtervezését, és hozzájárulhat a betegellátás személyre szabásához.

Új felismerések és tudományos hozzájárulások:

- Nagy esetszámú klinikai vizsgálatunkban (n = 649; medián utánkövetés 5,3 év) a CT diagnosztikus hatékonysága elhanyagolható volt korai stádiumban (IA–IIA), ugyanakkor egyértelműen hasznosnak bizonyult IIB stádiumtól kezdődően, közvetlenül támogatva a kockázatadaptált képalkotást. Eredményeink hozzájárultak intézményi protokollunk módosításához, és megelőzte a 2016-os NCCN-ajánlásokat.
- A diagnosztikus módszerek közül különösen a CT, a korai recidívák 35%-áért volt felelős, míg a beteg önvizsgálat 34%-ért, ami kiemeli e két módszer együttes jelentőségét.
- A 174 PD-1-gátlóval kezelt betegből álló csoport a maga idejében az egyik legnagyobb hazai monocentrikus adatállományt jelentette, amely lehetővé tette a bőr mellékhatások részletes fenotípusos, időbeli, súlyossági és ritka formákra kiterjedő jellemzését.
- A bőr mellékhatások – különösen a vitiligo – kialakulása szignifikánsan jobb PFS- és OS-értékekkel társult. A multivariáns analízis igazolta, hogy a cAE-k önálló kedvező prognosztikai tényezőt jelentenek, míg az ECOG ≥ 1 rosszabb kimenetellel járt.
- A bőr toxicitások előfordulása és súlyossága adjuváns és metasztatikus betegek között hasonló volt, míg a túlélési előny egyértelmű volt metasztatikus betegségben, és kedvező irányú tendencia volt megfigyelhető adjuváns esetekben is. Ez a vizsgálat a PD-1-gátlók toxicitásainak egyik első direkt összehasonlítását szolgáltatta terápiás indikációk szerint, amelyhez csak Rauwerdink és mtsai (2024) közleménye mutat hasonló megállapításokat.

8. Köszönetnyilvánítás

A vizsgálatok a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati, Venerológiai és Onkodermatológiai Klinikáján zajlottak.

Köszönetemet fejezem ki programvezetőmnak, Prof. Vereczkei Andrásnak, hogy lehetőséget biztosított a PhD-tanulmányaim folytatására.

Kiemelt hálával tartozom témavezetőmnak, Dr. Lengyel Zsuzsannának a töretlen szakmai támogatásért, iránymutatásért és bizalomért, amely már egyetemi hallgató éveimtől kezdve a jelen vizsgálatunkig meghatározó volt.

Köszönet illeti Prof. Gyulai Rollandot a publikációimmal kapcsolatos folyamatos és értékes szakmai segítségéért.

Köszönetemet fejezem ki Dr. Oláh Péternek a statisztikai elemzésekben nyújtott támogatásért, valamint Gyurita Beátának és Kiss Andreának a nélkülözhetetlen adatgyűjtési munkáért.

Végül köszönöm családomnak türelmét, támogatását és megértését, amely egész tudományos pályám során erőt adott.

10. Publikációs lista

A jelen disszertációhoz kapcsolódó publikációk:

Pozsgai M, Németh K, Oláh P, Gyulai R, Lengyel Z. The significance of imaging examinations during follow-up for malignant melanoma. *Eur J Dermatol.* 2021;31(3):357–363. doi:10.1684/ejd.2021.4054. PMID: 34309521. (IF: **2.8**)

Pozsgai M, Sebastian UF-R, Oláh P, Németh V, Gyulai R, Lengyel Z. Cutaneous side effects of PD-1 inhibitors: a single-center retrospective study. *Int J Dermatol.* 2025. doi:10.1111/ijd.17683. (IF: **3.5**)

A jelen disszertációhoz nem kapcsolódó publikációk:

Pozsgai M, Oláh P, Battyáni Z, Kádár Z, Gyulai R, Lengyel Z. Tapasztalataink célzott gyógyszeres kezelésekkel metasztatikus melanómában. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* 2018;94(3):155–161.

Lengyel Z, Pozsgai M, Kádár Z, Durkot P, Horváth Z, Gyömörei C, Gyulai R. Újdonságok a ritka bőrtumorok ellátásában *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* 2020;96(2):64–72.

Pozsgai M, Gyulai R, Gyömörei C, Lengyel Z. Cutan T-sejtes lymphomák bőrre irányuló kezelése (skin directed treatment) egy eset kapcsán. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* 2020;96(5):212–218.

Lengyel Z, Pozsgai M, Szabó J, Oláh P, Battyáni Z. Fényvédőkészítmények napjainkban, amit érdemes tudni. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* 2023;99(3):175–181.

Németh C, Pozsgai M, Gyulai R, Lengyel Z. Protrusions within a pink-yellow plaque. *Dermatol Pract Concept.* 2022;12(1):e2022012. doi:10.5826/dpc.1201a12. PMID: 35223157; PMCID: PMC8824636.

Schneider C, Pozsgai M, Németh C, Battyáni Z, Lengyel Z. A healthy pregnancy during treatment of metastatic melanoma with immune checkpoint inhibitors: a case report. *J Clin Med.* 2025;14 (23):8591. (IF: **2.9**)

