

Kezdeti tapasztalatok dabrafenib kezeléssel előrehaladott melanomában

First clinical experience with dabrafenib in the treatment of advanced melanoma

KUZMANOVSZKI DANIELLA DR., TÓTH BÉLA DR., SZAKONYI JÓZSEF DR.,
HÁRSING JUDIT DR., KUROLI ENIKŐ DR., KÁRPÁTI SAROLTA DR.,
HOLLÓ PÉTER DR.

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS

A melanoma malignum az egyik legagresszívabb, növekvő incidenciájú daganatos megbetegedés, amely igen gyorsan eredményezhet távoli metasztázisokat. A szelektív BRAF gátlók és az új immunterápiák bevezetése előtt az inoperábilis és az áttétet adó melanoma szisztémás kezelésének alappillére évtizedeken át a kemoterápia, illetve a kemo-immunterápia volt csekély remissziós rátával. A BRAF V600E pontmutációval rendelkező metasztatikus melanomában az Európai Unió tagországaiban az elsőként törzskönyvezett vemurafenib (Zelboraf, Roche, 2012 február) után a dabrafenib (Tafinlar, GlaxoSmithKline, 2013 augusztus) alkalmazása is jóváhagyásra került. A szerzők 3 beteg kapcsán részletezik a szelektív BRAF inhibitor dabrafenib kezeléssel szerzett tapasztalataikat.

SUMMARY

Malignant melanoma is one of the most aggressive cancer with continuously rising incidence and high metastatic potential. Prior to the development of selective BRAF inhibitors and newer immunotherapies, metastatic melanoma was largely refractory to systemic treatment, chemotherapy and chemoimmunotherapy demonstrated low response rates. Vemurafenib received FDA approval as a monotherapy for the treatment of adult patients with BRAF V600 mutation positive unresectable or metastatic melanoma on August 2011, European Commission on February 2012, later dabrafenib has approved on August 2013. The authors present 3 cases to demonstrate the first clinical experience in a single university centre of dabrafenib treatment of advanced melanoma.

Kulcsszavak:
melanoma malignum - BRAF mutáció -
dabrafenib - vemurafenib

Key words:
malignant melanoma - BRAF mutation -
dabrafenib - vemurafenib

A metasztatikus melanoma kezelése az elmúlt 4 évtizedben egészen az utóbbi évekig nem mutatott jelentős fejlődést. Azonban a melanoma patomechanizmusát kutató molekulárbiológiai megközelítések és az immunmechanizmusát vizsgáló törekvések áttörést jelentő új terápiás lehetőségek megjelenését eredményezték.

Egyik ilyen rendkívül dinamikus fejlődő gyógyszer-kutatási irány a korlátlan proliferációhoz vezető, sejtciklust szabályozó jelátviteli útvonalak feltérképezése (10).

A kután melanomában azonosított potenciálisan befolyásolható és gátlható mutációk a BRAF, NRAS, c-KIT, melyek a sejten belüli RAF/MEK/ERK jelátviteli útvonal aktiváló lépései (6, 7, 12, 13).

A vemurafenib volt az első mutáció alapú célzott kezelés, mely BRAF V600E pontmutációt hordozó irrezekábi-

lis vagy metasztatikus melanomában 2012-ben az EMA törzskönyvezett, ezt követte a szintén szájon át alkalmazott szelektív BRAF-inhibitor dabrafenib befogadása (2013 augusztus EMA), mely magasabb potenciálban az agyi metasztázisokra is hatékonyak bizonyult (1, 3, 12, 13).

A BRAF-inhibitorok válaszaránya magas, a gyógyszer látványosan hat, gyors regressziót követően azonban néhány hónap után rezisztencia alakul ki (6, 7).

A klinikai vizsgálatok a dabrafenib kezelés mellett kevesebb bőrgyógyászati mellékhatást mutatnak, szemben a vemurafenib magas cutan adverz eseményeivel, ugyanakkor a dabrafenib a maghőmérséklet emelkedését, pyrexiaát okozhat, azonban csak kevés esetben vált szükségessé a szer felfüggesztése nem kívánatos esemény miatt (1, 2, 9, 11, 15, 17, 20).

Esetismertetés

1. beteg

51 éves férfibeteg kórelőzményében lényeges megbetegedés nem szerepelt. 2013 januárjában a jobb gluteális régióból melanoma malignumot távolítottunk el (nem osztályozható melanoma malignum, Clark: III-IV, Breslow: 6 mm, sejttípus: naevoid. Mit. index: 8, gyuladás: enyhe, lymphocytás, megjegyzés: naevus pigmentosus talaján). Adjuváns interferon kezelést nem fogadta el.

2013 októberében UH vizsgálat a jobb inguinában echoszegény nyirokcsomót mutatott, FNAC vizsgálatba a beteg nem egyezett bele.

2014 januárjában UH vizsgálat a jobb inguinában továbbra is szekunder folyamat jelenlétét igazolta, azonban a beteg az FNAC-t ismételt elutasította.

2014 áprilisában UH vizsgálat a jobb inguinalis régió kívül a femorális régió szekunder folyamatát mutatta, a beteg a diagnózist tisztázó szövettani verifikációt továbbra sem fogadta el, ugyanakkor leszögezte, hogy minden szóba jövő tervezett kezelési lehetőséget (műtéti/irradiációs) elutasít.

2014 augusztusában fizikális vizsgálata során a nyakon, hajas fejbőrön multiplex kután metasztatízisnek megfelelő képleteket észleltünk, szövettani vizsgálat BRAF V600E pontmutációt hordozó melanoma malignum kután metasztatízist igazolta, képalkotó vizsgálat (UH) a fentiekén túl jobb oldalt inguinalisan, retroperitonealisan, a hasfalban, a szubkután zsírban több gócban, bal parailiacalis régióban, bal axilláris- és nyaki nyirokcsomókban szekunder folyamat jelenlétét mutatta. CT vizsgálata továbbá a májban, csontban, mindkét oldali mellékvesében igazolt áttétet, emellett kétoldali pulmonális embóliát jelzett.

A tüdőembólia konzervatív kezelése más intézményben folyt - mely idő alatt a spinális csatornába törő multiplex gerincet érintő ossealis propagatio harántlézióhoz vezetett. Az embólia szanálását, és metasztatízis szövettani verifikációját követően, illetve a fokozatosan anaemizálódó beteg transzfúziója után - tekintettel a BRAF pozitív

IV. stádiumú melanomára - dabrafenib kezelést indítottunk 2014 szeptemberében.

2014 októberében a tüdőembólia miatt indokolt kontroll mellkas CT vizsgálata 1 hónapi dabrafenib szedése mellett mindkét oldali mellékvese terimékben regressziót mutatott, az inguinális metasztatikus nyirokcsomók száma és mérete csökkent, májban látott gócok száma és nagysága nem változott, csontablakos felvételen a kiterjedt lytikus-sclerotikus elváltozások kismértékű regressziója mutatkozott, azonban a femurfejtől mediálisan korábban leírt nagy lágyrészkomponens valamivel kisebb lett.

3. havi CT kontroll 2014 decemberében a májban, a mellékvesékben és a multiplex csontmetasztázisokban jelentős regressziót mutatott.

A dabrafenib kezelés mellett a szedés első két hetében két alkalommal fordult elő 38-38,5 °C közötti lázas reakció. Bőrreakció, EKG eltérés nem jelentkezett. Laboratóriumi paraméterei közül LDH csökkenést mutatott, 2014 októberében: 1160 IU/L, 2014 december: 600 IU/L, GGT emelkedést mutatott (2014 okt.: 95 IU/L, dec.: 534 IU/L), jelentős anemia a kezelés alatt nem jelentkezett.

A beteg jelenleg is szedi a dabrafenibet, életminőségét jelentősen befolyásolja a kezelés megkezdése előtt kialakult harántléziója.

2. beteg

47 éves nőbeteg anamnézisében varicectomián kívül egyéb betegség nem szerepel.

2013 októberében haematuria kapcsán végzett urológiai kivizsgálás hólyagtumor gyanút mutatott, szövettani vizsgálata malignus folyamatot igazolt, immunhisztokémiai vizsgálata (Melan-A, HMB45, S-100 pozitivitás) melanoma malignumot támasztott alá. Egyéb régiók (bőr, szájüreg, genitoanalís régió, gastrointestinalis traktus, szem) vizsgálata primer melanomára, képalkotó vizsgálatokkal propagatiora utaló jelet nem találtunk. A fentiek alapján a ritka hólyag melanoma malignum diagnózisát állítottuk fel. 2013 novemberében



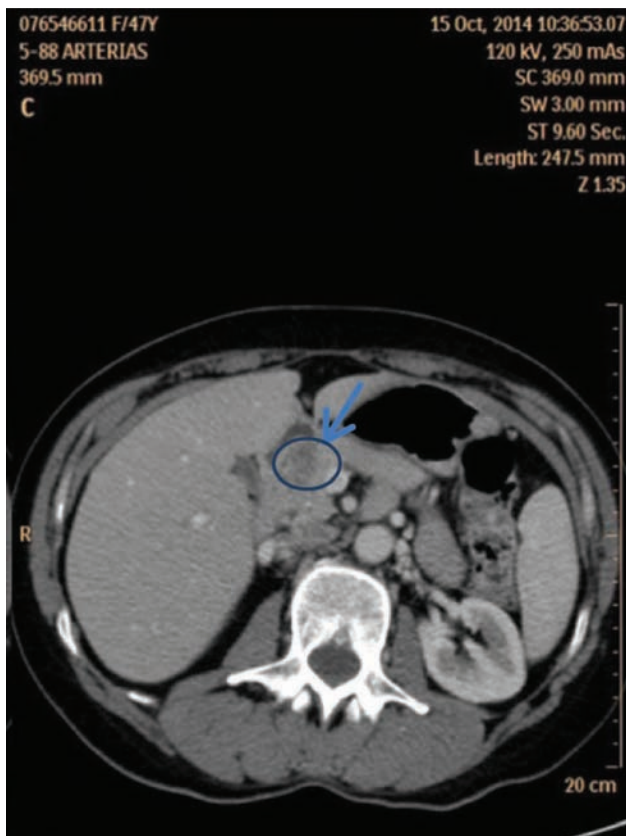
1a. ábra

Dabrafenib szedésének első hetében fellépő bőrtünet az axilláris régióban



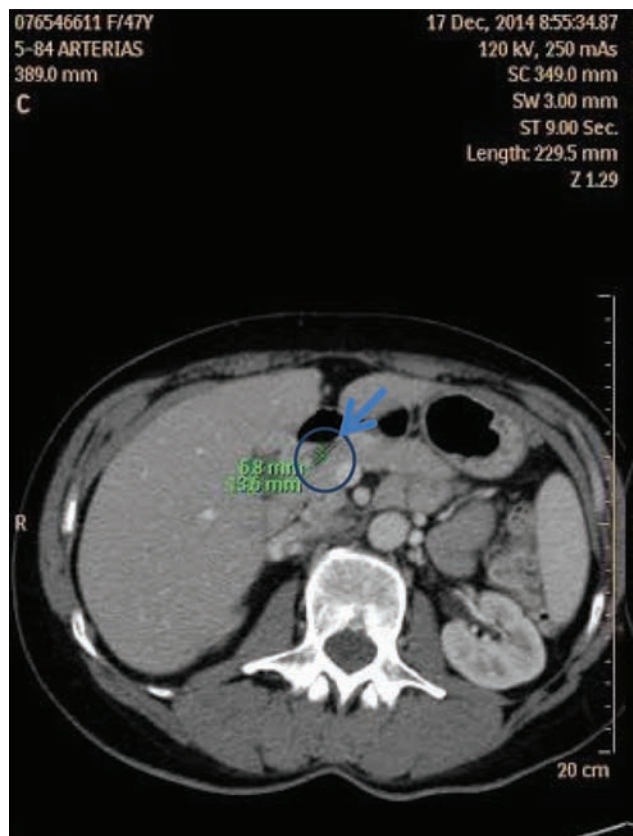
1b. ábra

Lokális szteroid kezelés mellett gyors (48 óra alatt) regressziót mutató bőrtünetek



2a. ábra

CT vizsgálat: 2014 októberében a pancreasfejben látható a 20 mm-es metasztázis



2b. ábra

CT vizsgálat: 2014 decemberében a pancreasfejben látható a regrediáló 13,6x8,6 mm-es metasztázis

a hajás fejbőrrel BRAF V600E pozitív után metasztázist távolítottunk el.

2014 augusztusában agykamrába törő áttét sebészi eltávolítása, postoperatív adjuváns stereotaxiás üregi irradiációja zajlott.

PET CT vizsgálata 2014 szeptemberében a pancreasfejben, a glutealis régióban szubkután metasztatikus folyamatot mutatott.

Dabrafenib kezelést 2014 októberében indult. Kontroll CT vizsgálata 2014 december végén a pancreasban és a szubkután metasztatikus folyamatban jelentős regressziót mutatott (2. ábra).

A beteg jelenleg is szedi a dabrafenibet, bőrtoxicitás, laborparaméterek változása, testhőmérséklet emelkedés, EKG eltérés nem jelentkezett a kezelés alatt.

3. beteg

37 éves férfibeteg anamnézisében érdemi megbetegedés nem szerepel.

2013 áprilisában a jobb scapula feletti területről melanomát távolítottunk el (noduláris melanoma malignum, Clark IV).

Br: 2,8 mm, Megjegyzés: 1. ulcerált, 2. congen. naevus talaján, 3. focalis necrosis).

2014 szeptemberében sentinel nyirokcsomó a tarkó területén pozitívnak bizonyult, majd a tarkótájr 60 Gy összdózisú sugárkezelést kapott.

2014 júniusában a hátról szubkután csomót távolítottunk el, a szövettani vizsgálat BRAF V600E hordozó melanoma metastasist igazolt.

2014 októberében a jobb axillából FNAC melanoma metastasist mutatott, PET CT vizsgálata a jobb axillán kívül a jobb supra- és infraclavicularis régióban írt le kiterjedt áttéti folyamatot.

2014 decemberében dabrafenib kezelés indult, a szedés 2. napján az axillákban apró, 1-2 mm-es erythemás papulák jelentek meg (1a. ábra), melyek nem viszkettek, szubjektív panaszokat nem okoztak, lokális szteroid kezelés mellett 2 nap alatt szanálódtak (1b. ábra). Az első héten 38,3-38,5 °C láz alakult ki, második héten egy alkalommal 39,0 °C testhőmérséklet miatt 2 napig a

dabrafenib szedése átmenetileg felfüggesztésre került. A beteg azóta folyamatos kezelés alatt áll, a továbbiakban bőrtoxicitás nem volt, laboratóriumi paraméterekben-, EKG eltérés, egyéb mellékhatás nem jelentkezett.

Megbeszélés

Az előrehaladott, irrezekábilis vagy áttétes melanoma malignum rossz prognózisú betegség, az 1 éves túlélési idő az esetek kevesebb, mint 33%-ában várható, a medián túlélés hozzávetőlegesen 9 hónap (7, 8, 17).

Metasztatikus melanomában 1975-től hosszú évtizedekig a dacarbazin alapú kemoterápia volt az elsővonalbeli választható kezelés 15-20%-os válaszarányával, ugyanakkor az egyéb alternatívát jelentő citosztatikumok (platina-származékok, nitrosoureák, vinca alkaloidák és taxánok) közel hasonló eredménnyel szolgáltak. Progresszió esetén választandó polykemoterápiák (BOLD, CVD, BHD, Darmouth-séma, stb.) hatására a remissziós ráta csak kismértékben javult, ugyanakkor az összeadó toxicitás jelentősen fokozódott. A citosztatikumok kombinációs kezelése interferonnal, illetve IL-2-vel nem javították a túlélést (10, 17).

Mind a terápiás lehetőségek, mind a túlélés tekintetében áttörést jelentett a 2011-es év, amikor törzskönyvezésre került fázis I-II, majd III vizsgálatok után az ipilimumab nevű monoklonális antitest (EMA 2011 július), mely a T-lymphocyták felszíni antigénjéhez (CTLA-4) kötődve felerősíti a T-sejtek daganatellenes immunválaszát. Az ipilimumab bevezetésével nőtt mind a tünetmentes idő-

szak, mind az ösztülélés, azonban az immunmechanizmussal összefüggésbe hozható széles spektrumú, olykor súlyos mellékhatásokat (colitis, bélperforáció, hypophysitis, pancreatitis, thyreoditis, pneuminitis) is eredményeztek (10, 17, 19, 21).

Ezzel egyidőben az érdeklődés párhuzamosan a sejtciklust szabályozó sejten belüli szignáltranszdukciós útvonal feltérképezése felé fordult, mely a célzott kezelések alapjául szolgáló onkogéninhibitor szerek megjelenését eredményezte (5, 6, 7, 8, 12).

A melanoma malignum kialakulásában és proliferációjában több különböző jelátviteli útvonal komplex egymásra hatása játszik szerepet, azonban a legfontosabb szignáltranszdukciós útvonal a RAS-RAF-MEK-ERG. A sejtfelületi receptorokon keresztül aktivizálódó RAS fehérje RAF foszforilációját idézi elő, a MEK-ERG lépéseken keresztül géntranszkripcióhoz, majd következményes proliferációhoz vezet (6, 7, 13, 14).

A BRAF gén pontmutációja a leggyakoribb mutáció – a melanomák 40-60%-a hordozza –, melynek következtében V600 számú pozícióban valin-glutaminsav szubsztitúció jön létre a BRAF kináz doménben. Emellett egyéb ritkább pontmutációk is ismertek (V600K, V600R, stb.), azonban az esetek zömében (80–90%) a BRAF V600E mutáció jelenléte mutatható ki (6, 7, 12, 13).

A BRAF gén által kódolt BRAF fehérje a RAS/RAF/MEK/ERK jelátviteli útvonal alkotója, mely a melanomasejtek proliferációjának kulcsszabályozója (13, 14, 15, 16, 19).

A V600E pontmutációt hordozó irrezekálilis vagy metastatikus melanomában az onkogén BRAF kináz szelektív gátlóját, elsőként a *vemurafenib*et (Zelboraf) 2011 augusztusában az USA-ban, 2012 februárjában Európában is törzskönyvezték, melyet a *dabrafenib* (Tafinlar) befogadása követett (FDA 2013 május, EMA 2013 augusztus) (1, 2, 3).

Mind a vemurafenib, mind a dabrafenib per os alkalmazandó szerek, melyek apoptózist indukálnak, leállítják a sejtproliferációt és normalizálják a RAS/RAF jelátviteli utat (9, 11).

Klinikai vizsgálatok a vemurafenib monoterápia (per os napi 2x960 mg) mellett szignifikánsan hosszabb teljes (13,6 hónap) és progressziómentes túlélését (6,9 hónap), illetve magasabb objektív válaszarányát (57%) mutatták a dacarbazin kezeléssel szemben, dabrafenib monoterápiával (per os 2x150 mg) végzett vizsgálatok közel hasonló eredményeket hoztak. A szelektív BRAF inhibitorokkal viszonylag gyors válasz esetén alakul ki (6, 7).

A klinikánkon alkalmazott dabrafenib kezelés a fent ismertetett 1. betegünknel első havi szedést követően a CT képalkotó kontrollvizsgálat már regressziót mutatott a metastatikus inguinális nyirokcsomó tekintetében, 3. havi kontroll további javulást igazolt. Ugyanakkor 2. betegünknel a 3. havi kontroll vizsgálat szintén a metastázisok megkisebbedését igazolta (2. ábra).

Mindkét BRAF inhibitor átjut a vér-agy gáton, azonban a klinikai vizsgálatok alapján agyi metastázis esetén a dabrafenib bizonyult hatékonyabbnak (3, 9, 11, 17, 18).

A szelektív BRAF inhibitor vemurafenib és dabrafenib alkalmazása során leggyakrabban bőrtünetek jelentkeztek mellékhatásként (1, 2, 4). Solaris keratosis, spinocellularis carcinoma, keratoacanthoma az esetek 19-26%-ban jelentkezett (2, 10, 12) – ellátásukra a sebészi excísió elegendőnek bizonyult, dózismódosításra, a kezelés felfüggesztésére nem volt szükség. Ugyanakkor a kezelés mellett második primer melanoma megjelenésével is számolni kell, így mindezek elengedhetetlenné teszik a BRAF gátlók szedése melletti gondos bőrvizsgálatot (2, 10). Fénykárosodás vemurafenib szedése esetén 30-52% fordult elő, dabrafenib kezelésnél ennél jóval kevesebb arányban alakult ki. Keratinocytá proliferáció szintén vemurafenib terápia mellett gyakoribbnak bizonyult, benignus papillomatosis, keratosis pilaris 18-29%, tenyéri, talpi hyperkeratosis kialakulása 12-26% előfordulási arányt mutat, míg dabrafenib monoterápia esetén 8-16% (1, 4, 10, 11).

Klinikánk anyagában vemurafenib kezelés mellett közel 90%-ban tapasztaltunk bőrtotoxicitást, elsősorban fotoszenzitivitást, keratosis pilarist, tenyéri-talpi hyperkeratosis, ugyanakkor a dabrafenibet szedő 3 betegünk közül csupán csak egy betegnél alakult ki enyhe bőrtünet: a kezelés első hetében az axilláris régióban 1-2 mm-es erythemás, enyhén hámló papulák (1a. ábra), melyek lokális szteroid externa mellett 2 nap múlva szanálódtak (1b. ábra), dózismódosításra nem volt szükség.

Fázis III vizsgálatok a dabrafenib kezelés mellett 28%-ban lázas reakciót mutattak, pyrexia is előfordult, az esetek 4%-ában kialakult súlyos maghőmérséklet emelkedés miatt dózisredukcióra, illetve a kezelés átmeneti felfüggesztésére volt szükség (9, 15, 17, 20).

A három dabrafenibbel kezelt betegünknel a terápia első két hetében 2 esetben alakult ki 38,0-38,5 °C láz, illetve egy esetben 39,0 °C testhőmérséklet – mely utóbbi a szer átmeneti felfüggesztését igényelte, azonban a maghőmérséklet emelkedését a szoros követés mellett a továbbiakban nem észleltünk.

Klinikai vizsgálatok beszámolnak a dabrafenibbel kezelték 6%-ánál gyógyszeres kezelést indokoló hyperglycaemiáról (1, 11, 17, 20), klinikánkon betegeinknél a havonta végzett laborvizsgálatok nem mutattak emelkedett szérum glükózszintet.

A klinikai vizsgálatok alapján mindkét szer esetén a conjunctivitis, arthralgia gyakori mellékhatás, számolni kell alopecia, testszőrvesztés, pruritus, myalgia kialakulásával, ritkán hányinger, hányás, diarrhoea, étvágytalanság, ritkábban uveitis, arthritis, folliculitis, EKG-n QTc megnyúlás, perifériás neuropathia előfordul (1, 2, 4, 7).

A célzott kezelésre napjainkban rendelkezésre álló BRAF gátló vemurafenib és dabrafenib kezelésre – ahogy utóbbi szerre a fent részletezett eseteink is mutatják – gyors válasz alakul ki, a terápia során fellépő mellékhatások kezelhetők, gondos ellenőrzést igényelnek, illetve a beteg magas szintű kooperációját nem nélkülözheti. Azonban a klinikai vizsgálatok előrevetítik, hogy 6-9 hónapi kezelést követően rezisztencia kialakulásával számolhatunk.

A rezisztencia mechanizmusok feltérképezésére jelenleg is kutatások folynak, melyek újabb és újabb szerek, kombinációs szerek megjelenését eredményezik javítva a progresszió mentes időszakot és az össz túlélést.

IRODALOM

1. *Amaria R. N., Kim K. B.*: Dabrafenib for the treatment of melanoma. *Expert Opin Pharmacother.* (2014) 7, 1043-50.
2. *Anforth R., Fernandez-Peñas P., Long G. V.*: Cutaneous toxicities of RAF inhibitors, *Lancet Oncol* (2013) 14, 11.
3. *Azer M. W., Menzies A. M., Haydu L. E. és mtsai.*: Patterns of response and progression in patients with BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain who were treated with dabrafenib. *Cancer* (2014) 120(4), 530-6.
4. *Boyd K. P., Vincent B., Andea A. és mtsai.*: Non malignant cutaneous findings associated with vemurafenib use inpatients with metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol* (2012) 67, 1375.
5. *Chan M. M., Haydu L. E., Menzies A. M. és mtsai.*: The nature and management of metastatic melanoma after progression on BRAF inhibitors: effects of extended BRAF inhibition. *Cancer* (2014) 120, 3142.
6. *Chapman P. B., Hauschild A., Robert C. és mtsai.*: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* (2011) 364, 2507.
7. *Chapman P. B. és mtsai.*: Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. *J Clin Oncol* (2012) 30, 8502.
8. *Flaherty K. T., Infante J. R., Daud A. és mtsai.*: Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* (2012) 367, 1694.
9. *Hauschild A., Grob J. J., Demidov L.V. és mtsai.*: Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* (2012) 380, 358.
10. *Holló P., Fodor K., Kuzmanovszki D. és mtsai.*: A metasztatikus melanoma gyógyszeres kezelése napjainkban. *Magyar Orvos.* (2013) 21, 01-02.
11. *Kainthla R., Kim K. B., Falchook G. S.*: Dabrafenib for treatment of BRAF-mutant melanoma, *Pharmgenomics Pers Med.* (2013) 31, 21-9.
12. *Larkin J., Del Vecchio M., Ascierto P. A. és mtsai.*: Vemurafenib in patients with BRAF (V600) mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol* (2014) 15, 436.
13. *Long G. V., Menzies A. M., Nagrial A. M. és mtsai.*: Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* (2011) 29, 1239.
14. *McArthur G. A., Chapman P. B., Robert C. és mtsai.*: Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* (2014) 15, 323.
15. *Menzies A. M., Ashworth M. T., Swann S. és mtsai.*: Characteristics of pyrexia in BRAFV600E/K metastatic melanoma patients treated with combined dabrafenib and trametinib in a phase 1/2 clinical trial. *Ann Oncol.* (2014) 18, 529.
16. *Menzies A. M., Long G. V.*: Systemic treatment for BRAF-mutant melanoma: where do we go next? *Lancet Oncol* (2014) 15, 371.
17. *Menzies A. M., Long G. V., Murali R.*: Dabrafenib and its potential for the treatment of metastatic melanoma, *Drug Design, Development and Therapy* (2012) 6, 391-405.
18. *Papadatos-Pastos D., Soultati A., Harries M.*: Targeting brain metastases in patients with melanoma. *Biomed Res Int.* (2013) 18, 65-63.
19. *Robert C., Karaszewska B., Schachter J. és mtsai.*: Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med* (2015) 372, 30-39.
20. *Rutkowski P., Blank C.*: Dabrafenib for the treatment of BRAF V600-positive melanoma: a safety evaluation. *C. Expert Opin Drug Saf.* (2014) 9, 49-58.
21. *Sosman J. A., Pavlick A. C., Schuchter L. M. és mtsai.*: Analysis of molecular mechanisms of response and resistance to vemurafenib (vem) in BRAFV600E melanoma. *J Clin Oncol* (2012) 30, 8503.

Érkezett: 2015. 01. 15.

Közlésre elfogadva: 2015. 01. 30.

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztősége fenntartja magának a jogot a hirdetések és szponzorált közlemények elfogadására, de ezek tartalmáért semmilyen körülmények között nem vállal felelősséget.