

Tapasztalataink célzott gyógyszeres kezelésekkel metasztatikus melanomában*

Single institute experience with targeted therapies in metastatic melanoma*

POZSGAI MELÁNIA DR.¹, OLÁH PÉTER¹, BATTYÁNI ZITA DR.²,
KÁDÁR ZSOLT DR.¹, GYULAI ROLLAND DR.¹, LENGYEL ZSUZSANNA DR.¹

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs¹
Kaposi Mór Oktató Kórház, Bőrgyógyászati Osztály, Kaposvár²

ÖSSZEFOGLALÁS

A molekuláris genetika és az immunológia fejlődésének következtében forradalmi változás következett be az előrehaladott melanoma terápiájában. A megfelelő kezelés kiválasztása során számos szempontot kell figyelembe venni, ez sokszor nagy kihívást jelent az onkológusok számára.

Napjainkban egyre több klinikai vizsgálat irányul a különböző klinikai tényezők elemzésére amelyek előre jelezhetik, mely esetekben várható hosszútávú tünetmentesség, és melyeknél számíthatunk gyors progresszióra. Metasztatikus melanoma esetében továbbra sem ismert olyan biomarker amely alkalmas lenne a célzott terápiára megfelelő betegpopuláció kiválasztására. 2013.07.01 és 2017.08.31. között klinikánkon összesen 28 BRAF pozitív metasztatikus melanomában szenvedő betegünk részesült mono-, vagy kombinált célzott BRAF inhibitor kezelésben. A medián utánkövetési idő vemurafenib+cobimetinib kezelés esetében 17,6 hónap, dabrafenib+trametinibnél 7 hónapra tehető, a medián progressziómentes-, és teljes túlélést nem értük el. Az utánkövetési idő alatt 25%-ban (7/28) észleltünk progressziót. Kezelés előtti normál LDH, valamint 3-nál kevesebb szervi érintettség esetén a progressziómentes túlélés kedvezőbb volt, mint 3 vagy ennél több szervi érintettség esetén. Emelkedett LDH esetén a medián utánkövetési idő csupán 3 hónap volt. Eredményeink az irodalomban leírtakkal korrelálva alátámasztják, hogy a target kezelés bevezetése előtt mért magas LDH szint és a több szervet érintő metasztázis rossz prognózist jelent.

Kulcsszavak:
melanoma – célzott kezelés
– BRAF inhibitor – MEK inhibitor

SUMMARY

The improvement of molecular genetics and immunology has brought revolutionary changes in the therapy of advanced melanoma. Several aspects need to be considered when choosing the optimal treatment, which may confront oncologists with severe difficulties.

Nowadays increasing number of clinical trials tend to analyse the clinicopathologic features predicting longer progression free and overall survival. However, in case of metastatic melanomas there are no biomarkers available to assist the selection of patients for targeted therapies. Between July 2013 and August 2017 28 BRAF positive patients with advanced melanoma were treated with targeted mono-, or combined therapy at our department. The median follow up time was 17.6 months in case of vemurafenib+cobimetinib therapy, and 7 months in dabrafenib+trametinib, median progression free-, and overall survival was not reached. During the total follow-up, progression occurred in 25% (7/28) of the cases. Patients with normal lactate dehydrogenase (LDH) level and fewer than three organ sites metastases had a favourable outcome compared to those who had three or more organ sites affected and normal LDH concentration. Patients with elevated LDH concentration had only an average 3 months of survival. Our results confirmed that elevated LDH level at baseline and metastases to 3 or more organs are associated with worse prognosis, during targeted treatment of metastatic melanoma.

Key words:
melanoma – targeted therapy
– BRAF inhibitor – MEK inhibitor

A melanoma egyre növekvő incidenciája ellenére a betegség metasztatikus stádiumában évtizedekig nem állt rendelkezésre túlélést meghosszabbító terápia. Az utóbbi két év-

tizedben a melanoma genetikájának és az immunszabályozás mechanizmusainak megismerése célzott és immunterápiák fejlesztését eredményezte (1, 2).

Levelező szerző: Pozsgai Melánia dr.

e-mail: melani.pozsgai@gmail.com

*A Roche (Magyarország) Kft. és az MDT 2017. évi pályázatának nyertes közleménye

A melanoma molekuláris hátterének feltérképezésekor a sejten belüli jelátviteli utak különböző pontjain fedeztek fel mutációkat. A legfontosabb a RAS-RAF-MEK-ERK útvonal, melyben a BRAF V600 mutáció megismerése nagy előrelépést jelentett a célzott kezelés bevezetésében (3). A BRAF V600E aktiváló mutációja a leggyakoribb, a patogenezisben alapvetően fontos szerepet betöltő „driver” mutáció, mely a melanomák 40-60%-ában mutatható ki (4, 5).

2011-ben az FDA befogadta az első, célzott terápiás szert a BRAF V600-mutációt hordozó, irrezekábilis vagy metastatikus melanoma kezelésében (6). Elsőként a BRAF-gát-

ló vemurafenib bizonyította, hogy a target terápia felülmúlja a korábban alkalmazott DTIC-alapú citosztatikus kezeléseket, melyet a BRIM-3 vizsgálat eredményei is megerősítettek. A válaszadási ráta 5% volt a dacarbazinnal kezelt csoportban, míg 48% a vemurafenibbel kezelt eseteknél. A medián teljes túlélés 10 hónap volt a dacarbazinnal kezelt csoportban, vemurafenib esetében 13 hónap, míg a progressziómentes túlélés 1,6 hónap volt, a vemurafenibnél mért 5,3 hónaphoz képest (7). 2013-ban egy újabb BRAF inhibitor a dabrafenib került befogadásra, a hatásosságát tesztelő klinikai vizsgálatok a vemurafenibbel szinte megegyező eredményeket igazoltak (8).

Klinikopatológiai tényezők	Vemurafenib n=3 Vemurafenib+Cobimetinib n=10		Dabrafenib n=2 Dabrafenib+Trametinib n=13		Összesen n=28	Progresszió n=7
	Összes eset: n=13	Progresszió n=4	Összes eset n=15	Progresszió =3		
férfi	7	2	9	1	16	3
nő	6	2	6	2	12	4
BRAF V600E	12	3	12	2	24	5
BRAF V600K	1	1	3	1	4	2
LDH= normál	11	2	12	1	23	3
LDH= magas	2	2	3	2	5 (18%)	4 (57%)
ECOG: 0	12	2	6	0	18	2
ECOG: 1	2	2	7	2	9	4
ECOG: 2	0	0	1	1	1	1
Stádium:						
IIC	2	0	1	0	3	0
M1a	2	0	3	0	5	0
M1b	1	0	2	0	3	0
M1c	8	4	9	3	17	7 (100%)
Előtte mono-BRAF terápia	6	1	3	1	9	2
Előtte kemoterápia	4	1	3	1	7	2
Előtte immunterápia	1	1	0	0	1	1
Áttétes szervek száma:						
1	5	0	2	0	7	0
2	4	0	7	2	11	2
3	3	3	3	0	6	3
>3	1	1	3	1	4	2
agyi áttét:	2	1	5	3	7	4
máj áttét:	0		3	1	3	1
Halál:	4	4	3	3	7	7

1. táblázat

A teljes betegpopuláció klinikopatológiai, demográfiai adatai

Rövidesen ismertté vált, hogy a daganatsejtek egy bizonyos idő (általában 6-9 hónap) után rezisztenssé válnak a BRAF-gátlókra, és a betegség kiújul (9, 10). A korai rezisztencia kivédésére MEK-gátló kezelés került bevezetésre (11, 12). Fázis-3-mas (CoBRIM, COMBI-d;-v) célzott kombinációs klinikai vizsgálatok szignifikánsan hosszabb medián teljes-, és progressziómentes túlélést írtak le a kombinációs karon a monoterápiával elért eredményekkel szemben. Vemurafenib+cobimetinib (V+C) kombináció esetében a progressziómentes túlélés 12,3 hónap, míg vemurafenib monoterápia esetében ez 7,2 hó volt. A teljes túlélés (OS) 22,3 hó és 17,4 hó-ra tehető (13). Hasonló eredmények igazolódtak dabrafenib+trametinib (D+T) kezeléssel is, itt PFS: 11,4 hó, OS 25,1 hó volt (14).

A megfelelő terápiás terv megválasztása nem minden esetben egyértelmű. Míg BRAF pozitívitas, nagy tumortömeg, gyors progresszió esetén a kombinált célzott kezelés az elsőként választandó terápia, addig kis tumortömegű BRAF pozitív esetekben az első vonalbeli kezelési modalitás még nem került egyértelműen meghatározásra (15). A terápia megválasztásakor a következő klinikai tényezők figyelembe vétele szükséges: az áttétek lokalizációja, száma, össz-tumor méret, BRAF státusz, beteg általános állapota, LDH szint, agyi metasztázis jelenléte, valamint a társbetegségek (16). Jelenleg is számos alapkutató és klinikai vizsgálat van folyamatban, melyek olyan biomarkerek és klinikopatológiai faktorok felderítését végzik, melyek előre jelezhetik a terápiás sikert az egyes betegeknél (17). Georgina Long és munkatársai dabrafenib+trametinib kombinált kezelésben részesült betegek adatait elemezve alátámasztották, hogy jelentős különbség várható az esetek kórlefolásában a normál LDH-

értékkel bíró, legfeljebb két szervet érintő áttétképződést mutató betegek, illetve a magas kezdeti LDH szint esetében, ahol szignifikánsan rosszabb a prognózis (18).

Retrospektív vizsgálatunk célja volt, hogy klinikánkon 2013-2017 között mono-, vagy kombinált target kezelésben részesülő metasztatikus melanómában szenvedő betegeink adatainak áttekintése és a jelenleg ismert, a várható klinikai választ befolyásoló klinikai paraméterek (kiinduló LDH szint, áttétes szervek száma) elemzése a betegek túlélésében.

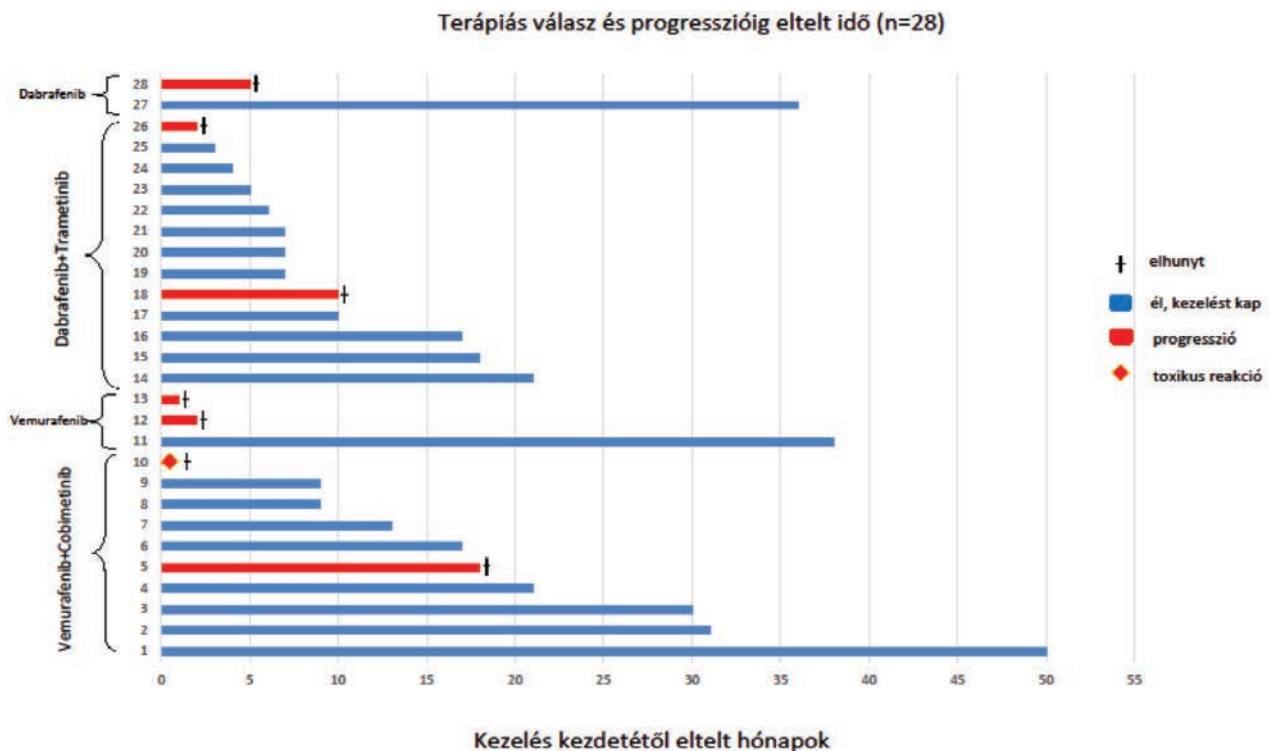
Anyag és módszer

Retrospektív vizsgálatunk során elemeztük a Pécsi Tudományegyetem Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinikáján valamint a Kaposi Mór Oktató Kórház Bőrgyógyászati Osztályán 2013. 07. 01. és 2017. 08. 31. között minden BRAF pozitív, metasztatikus melanómában szenvedő, mono-, vagy kombinált target kezelésben részesülő betegeink adatait.

A betegek a BRAF inhibitor kezelést OEP finanszírozott egyedi méltányosság keretében és/vagy tételes elszámolási formában kapták. Mindkét kombinációs terápiában a MEK inhibitor a gyártó cégek (Roche, Novartis) biztosították hozzáférési program keretében. A gyógyszer-adagolás az alkalmazási előíratnak megfelelően történt (19). A mellékhatások értékeléséhez a CTCA 4.03 verziót alkalmaztuk.

Tanulmányunkban minden esetben vizsgáltuk a BRAF státuszt, a BRAF mutáció típusát, a stádiumot, a kiindulási LDH szintet, ECOG státuszt, az áttétes szervek számát, a korábbi kezeléseket, a terápiás választ, a target terápia mellett jelentkező mellékhatásokat, valamint a progresszió idejét. A három havonta végzett staging vizsgálatok alapján a tumorválaszt RECIST 1.1 kritériumrendszer szerint értékeltük.

Meghatároztuk a medián utánkövetési időt, a progressziómentes túlélési időt. Továbbá külön csoportokban is értékeltük a progressziómentes túlélést a normál LDH esetén és 3-nál kevesebb vagy több szervi áttétet adó esetekben, illetve magas LDH esetén is. A rövid medián követési idő miatt a teljes túlélést nem volt lehetőségünk meghatározni.



1. ábra

Terápiás válasz és a progresszióig eltelt idő hónapokban, terápiás csoportonként

A túlélési görbéket Kaplan Meier módszer használatával, Graphpad prism software segítségével készítettük asszimétrikus konfidencia intervallumot használva. A medián túlélési időt az eltelt idő felének tekintettük, mialatt a túlélési arány 50% volt. A szignifikancia határértékének $p < 0,001$ -et tekintettük.

Eredmények

2013. 07. 01. és 2017. 08. 31. között összesen 28 BRAF pozitív metasztatikus melanómában szenvedő betegünk részesült mono-, vagy kombinált célzott kezelésben.

A 28 esetből 3-nál vemurafenib monoterápiát, 10-nél V+C kombinált kezelést alkalmaztunk, 2 esetben dabrafenib monoterápiát, 13 esetben pedig D+T kombináció került bevezetésre.

Az esetek túlnyomó részében (24/28) BRAF V600E mutáció igazolódott, míg BRAF V600K mutációt 4 esetben észleltünk. Hasonlóan magas esetszámban (23/28) a kezelést megelőzően normális szérumszintű LDH szintet észleltünk. Összesen 5 esetben találtunk emelkedett szérumszintű LDH szintet a célzott terápia bevezetése előtt, ebből 2 esetben haladta meg a normális szint 2-szeresét.

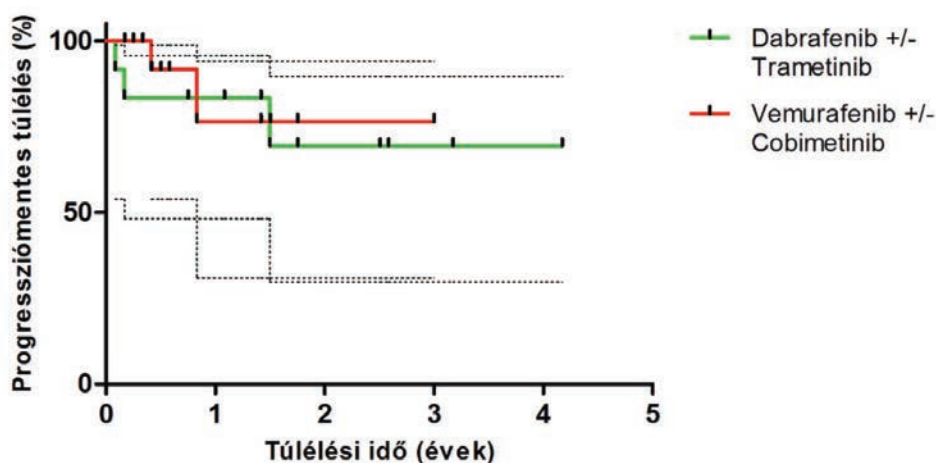
A terápia kezdetén az esetek 64%-a (18/28) ECOG 0 státuszú volt, ECOG 1 kilenc esetben, ECOG 2 egy esetben fordult elő. A betegség stádiumát tekintve 11%-ban (3/28) IIIc míg az esetek jelentős részében, 89%-ban (25/28) IV-es stádium (M1a: 5; M1b: 3) ezen belül is nagy számban, 17 esetben M1c stádium igazolódott. Az esetek 39%-ában (11/28) két szervi áttét volt megfigyelhető, 7 esetben egy, 6 esetben három, míg 4 esetben háromnál több szerv volt érintett. Összesen 7 betegnél (25%) fordult elő agyi áttét, míg máj áttét csupán 3 esetben igazolódott, ez utóbbi esetekben a betegnek több mint 3 szervben volt áttét. Észlelésünk során 7 betegünk hunyt el. 21 betegünk jelenleg is célzott kezelést kap. A betegpopulációt az 1. táblázat szemlélteti.

V+C (n=13) kezelés esetében 17,6 hónapos medián utánkövetési idő mellett 69%-os betegség kontroll rátát (DCR), 61%-os objektív válaszadási rátát (ORR), 15% komplett remissziót (CR), 46% parciális remissziót (PR), 8%-ban stabil betegséget (SD), 31%-ban progressziót (PD) találtunk. Az

1-, és 2 éves PFS 76,38% (2. ábra). D+T (n=15) kezelésnél a medián utánkövetési idő 7 hónap volt, DCR:79,9%, ORR: 53,3%; CR 6,6%, PR 46,7 %, SD 26,6%, PD 20%. Az 1 éves PFS 83,3%, a 2 éves PFS 69,44%-ra tehető (2. ábra). A medián PFS-t és OS-t az értékelés időpontjában nem értük el egyik kombinációs kezelésnél sem.

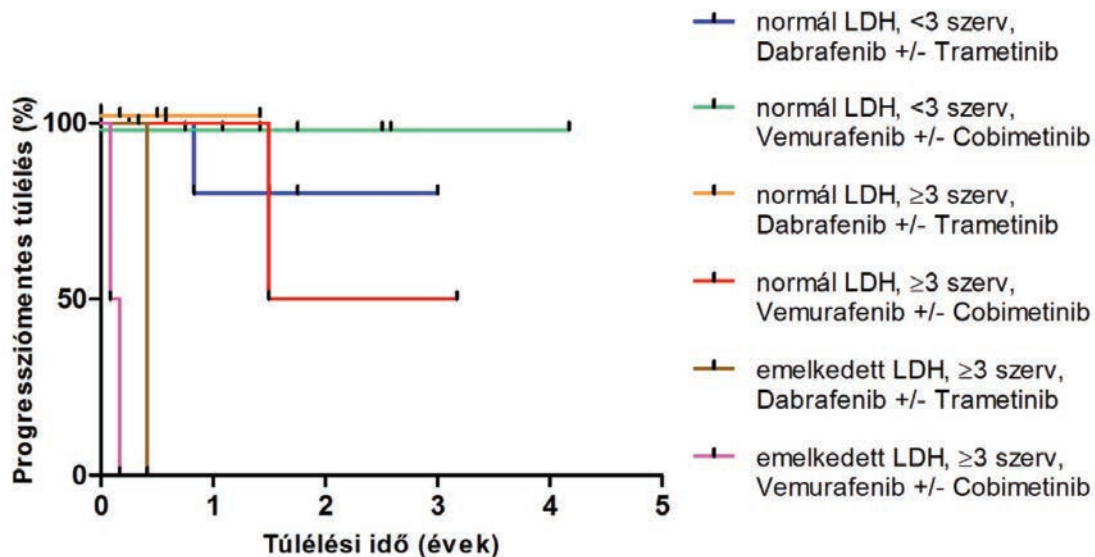
Az utánkövetési idő alatt a betegek 25%-nál (7/28) észleltünk progressziót. A progresszió átlagosan 7,2 hónap után következett be (1-18 hónap) (1. ábra). Ezen eseteink közül 5 betegnél V600E, míg 2-nél V600K mutáció igazolódott. Az 7 esetből 3 monoterápiát (1 dabrafenib, 2 vemurafenib) 2-2 esetben V+C, illetve D+T kombinált kezelésben részesültek. A célzott terápia előtt mért LDH szint 4 esetben bizonyult a normál értéknél magasabbnak, ezekből egy esetben haladta meg a normális szint 3x-osát. Mind az 7 beteg M1c stádiumú. ECOG 0 státuszt 2 esetben, ECOG 1-et négy esetben és ECOG 2-öt egy esetben észleltünk. Az áttétes szervek számát tekintve 80%-ban 3 vagy több szerv volt érintett (3 esetben 3 szerv, 2 esetben 3-nál több szerv), két esetben 2 szerv. A progresszió esetek több mint felénél (4/7) agyi áttét volt jelen (1. táblázat). Három esetben sztereotaxia és teljes agyi besugárzásban (WBRT) egyaránt részesültek, míg egy esetben csak WBRT történt.

Megvizsgáltuk a progressziómentes túlélést a normál LDH szint esetében a 3-nál kevesebb vagy 3-nál több szervi áttéttel rendelkező, illetve a magas LDH szinttel rendelkező betegek esetében is. V+C kezelésnél normál LDH esetén 3-nál kevesebb szervi érintettség mellett a betegek 100%-a élt a második évben (a medián utánkövetési idő 19 hónap volt), míg a 3 vagy ennél több szervi érintettség esetén a 2. évben a betegeknek csak 50%-a élt (28 hónapos medián utánkövetési idő). Emelkedett kiindulási LDH és 3 vagy annál több szervi érintettség esetén a medián utánkövetési idő mindössze 1,5 hónap volt, a betegek nem éltek meg az első évet. Emelkedett LDH és kevesebb mint három szervi érintettség melletti csoportban eset nem fordult elő (3. ábra). D+T terápia esetében hasonló eredményeket tapasztaltunk, normál LDH esetén 3-nál kevesebb szervi érintettség mellett a betegek jelentős százaléka (80%) élt a második évben (a medián utánkövetési idő 10 hónap volt), míg a 3 vagy ennél több szer-



2. ábra

Célzott gyógyszeres kezelések progressziómentes túlélése 95%-os asszimétrikus konfidencia intervallumokkal



3. ábra

Progressziómentes túlélés évenkénti eloszlása kombinált kezelés fajtája alapján kezdeti LDH érték, érintett szervek száma alapján csoportosítva

vi érintettség esetén az első év végén a betegek 100%-a életben volt, de a 6,5 hónap medián utánkövetési idő miatt a progressziómentes túlélést a második évben meghatározni nem tudtuk. Emelkedett kiindulási LDH és 3 vagy annál több szervi érintettség esetén 4,5 hónap volt a medián utánkövetési idő, a betegek ebben a csoportban nem éltek meg az első évet. Emelkedett LDH érték és 3-nál kevesebb áttét egy beteg esetében igazolódott, a beteg a terápia bevezetését követően 3 hónappal elhunyt, statisztikai számítás nem történt (3. ábra).

Mellékhatásokat az esetek 93%-ában (26/28) észleltünk. Grade 3-4 reakció 5 esetben volt megfigyelhető, melyből 4 esetben trametinib leállításra került (2. táblázat). Egy esetben súlyos DRESS-szindróma szerű állapot miatt a V+C ke-

zelést leállítottuk, majd a tünetek remisszióját követően dabrafenib monoterápia került bevezetésre. Grade 3-4 mellékhatások közül pulmonalis embolia, agyi metasztázis bevezése, hasmenés, pancytopenia emelendőek ki.

Megbeszélés

Vizsgálatunkban klinikánkon metasztatikus melanoma miatt target terápiaiban részesülő betegeinknek az adatait dolgoztuk fel, értékelve a terápiára adott válaszokat. A két kombinációs kezelés objektív válaszadási rátája 53-61 % volt, melyek elmaradnak a nagy klinikai vizsgálatok eredményeitől (68-71%).

Vemurafenib+/-Cobimetinib n=13	Dabrafenib+/-Trametinib n=15
folliculáris hyperkeratozis 8/13	hyperkeratotikus vagy acneiform képletek 8/15
hajhullás, hajgöndörödés 3/13	acantholyticus dyskeratosis 1/15
hányinger, hányás 3/13	keratoacanthoma, planocellularis carcinoma 3/15
hyperkeratotikus képletek, cornu cutaneum 3/13	láz 4/15
fényérzékenység 4/13	viszketés: 3/13
EF csökkenés, QT nyúlás 4/13	húgyuti infekció 1/15
neutropénia 2/13	EF csökkenés 1/15
CK emelkedés 1/13	thrombocytopenia 1/15
retina infarktus 1/13	hasmenés 1/15 (Grade 3)
maculo-papulosus exanthema 1/13	pancytopenia 1/15 (Grade 3)
DRESS like syndrome, cardiotoxicitás 1/13 (Grade 4)	pulmonalis embolia, agyi áttét bevezése 2/15 (Grade3)

2. táblázat

Melanoma malignum, célzott gyógyszeres kezelése során észlelt mellékhatások terápiai csoportonként

Jelenleg nem áll rendelkezésünkre olyan biomarker amely széles körben használható lenne annak meghatározására, hogy melyik betegpopulációnak származik a legnagyobb előnye a célzott terápiából. A magas LDH szint fontos prognosztikai szerepe előrehaladott melanómában jól ismert. A terápia kezdetén normális szérum LDH esetén a betegnek kétszer annyi esélye van a 3 éves túlélésre (48-56%), mint magas LDH szint esetén (20-25%) (20). Target terápiában részesülő betegeink áttekintése során megfigyelhető volt, hogy progrediáló esetek (n=7) közel 60%-ban (4/7) találtunk emelkedett LDH szintet, míg az összes esetet tekintve ez az érték csak 18%-ra (5/28) tehető. Összesen két esetben észleltünk 3-szoros LDH szintet, egy esetben a progresszió 2 hónap után következett be, majd a beteg elhunyt, másik esetünknel jelenleg stabil betegség véleményezhető, továbbra is target (D+T) kezelésben részesül, az LDH szint 3 hónappal a terápia bevezetését követően normalizálódott. Progresszió esetében 5/7 betegnél három vagy több szerv áttéte volt megfigyelhető. A betegek több mint a felénél (4/7) agyi áttét is jelen volt, mely lokalizáció általában rosszabb prognózist jelent.

G. Long és munkatársai retrospektív módon értékelték 3 randomizált klinikai vizsgálat során dabrafenib+trametinib kombinált kezelésben részesült betegek klinikai adatait és kórlefolását. Közleményükben alátámasztják, hogy a várható kimenetel tekintetében jelentős különbség mutatkozik a normál LDH-értékkel bíró, legfeljebb két szervet érintő áttétképződést mutató betegek túlélésében, ahol a 2 éves OS 75%, PFS 46%-ra tehető, míg a három vagy annál több szervi érintettséggel járó kiterjedtebb betegség fennállásakor a 2 éves OS 55%, PFS 29%-ra csökken. A legkedvezőtlenebb túlélés az emelkedett szérum LDH szint esetében igazolódott, ahol a 2 éves teljes túlélés csupán 7-32%, progressziómentes túlélés 2-18%-ra tehető (18). Ezen klinikai vizsgálatok 3 éves analízise, a kiinduló LDH és az áttétes szervek számának prediktív szerepét a teljes-, és progressziómentes túlélés meghatározásában megerősítette (21).

Vizsgálatunkban összehasonlítottuk a progressziómentes túlélést a kezdeti normál, illetve magas LDH szint esetében mindkét terápiás csoportban hasonló eredményeket találtunk. Normál kezdeti LDH szint mellett 3-nál kevesebb szervi áttét esetén a betegek progressziómentes túlélése jelentősen jobb volt, mint a 3 vagy ennél több szervi érintettség esetén a progressziómentes túlélés. Emelkedett kezdeti LDH és 3 vagy ennél több szervi érintettség esetén a normál LDH értékekkel összevetve, szignifikáns különbség volt látható a túlélésben (3. ábra). Kezdeti emelkedett LDH szint és 3-nál kevesebb szervi érintettség egy esetben fordult elő, ezért túlélési statisztika nem volt végezhető, a beteg a kezelés harmadik hónapjában elhunyt. A rövid követési idő miatt egyik kombinációs terápiánál sem tudtunk medián teljes-, és medián progressziómentes túlélést meghatározni. V+C esetében a 17.6 hónapos medián után követési időnél a medián PFS-t még nem értük el, vagyis az irodalmi adatok alapján a vemurafenibbel elérhető közel 7 hónapos medián PFS-t meghaladtuk (13). D+T esetében a medián utánkövetési időnk még csak 7 hónap, így részletesebb elemzéshez további utánkövetés szükséges.

Vizsgálati eredményeink csak korlátozottan értékelhetőek az alacsony esetszám és a rövid utánkövetési idő miatt. Befolyásolhatta eredményeinket továbbá, hogy 2017 februárig betegeink célzott kezeléshez csak egyedi méltányossági kérelem elbírálását követően juthattak, valamint a kombinált target kezelésben részesülő esetek egy részénél kezdetben BRAF monoterápia lett bevezetve.

Eredményeink a fent említett irodalmi adatoknak megfelelően alátámasztják a célzott kombinációs kezelés hatékonyságát, valamint azt, hogy a target kezelés bevezetése előtt mért magas LDH szint és a 3 vagy 3-nál több szervi érintettség rossz prognózist jelent.

IRODALOM

1. Garbe C., Peris K., Hauschild A és mtsai.: Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. Eur J Cancer. (2016) 63, 201-217.
2. Liszjak G.: Vemurafenib (Zelboraf) a melanóma terápiájában. Magy Onkol. (2016) 60, 11-1.
3. Kolch W.: Meaningful relationships: the regulation of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway by protein interactions. Biochem J.(2000) 351, 289-305.
4. Bastian B. C.: The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. Annu Rev Pathol. (2014) 9, 239-271.
5. Wan P. T., Garnett M. J., Roe S. M. és mtsai.: Mechanisms of activation of the RAF/ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. Cell. (2004) 116, 855-867.
6. Kim G., McKee A. E., Ning Y. M. és mtsai.: FDA approval summary: vemurafenib for treatment of unresectable or metastatic melanoma with the BRAFV600E mutation. Clin Cancer Res. (2014) 20(19), 4994-5000.
7. 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, 2507-2516.
8. 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 Oncol. (2012) 380, 358-365.
9. Nazarian R., Shi H., Wang Q. és mtsai.: Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. Nature (2010) 468, 973- 977.
10. Su F., Viros A., Milagre C. és mtsai.: RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. N Engl J Med. (2012) 366, 207-215.
11. Long G. V., Stroyakovskiy D., Gogas H. és mtsai.: Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med. (2014), 371, 1877- 1888.
12. Flaherty K. T., Robert C., Hersey P. és mtsai.: Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. (2012) 367, 107-114.
13. Ascierto P. A., McArthur G. A., Dréno B. és mtsai.: Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. (2016) 17(9), 1248-1260.
14. Long G. V., Stroyakovskiy D., Gogas H. és mtsai.: Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. (2015) 386, 444-451.
15. Simeone E., Grimaldi A. M., Festino L. és mtsai.: Combination Treatment of Patients with BRAF-Mutant Melanoma. A New Standard of Care. BioDrugs. (2017) 31, 51-61.
16. Grob J. J., Long G. V., Schadendorf D. és mtsai.: Disease kinetics for decision-making in advanced melanoma: a call for scenario-driven strategy trials. Lancet Oncol. (2015) 16, 522-526.
17. Long G. V., Flaherty K., Stroyakovskiy D. és mtsai.: Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with me-

- tastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann of Oncol.* (2017) 28,1631–1639.
18. Long G. V., Grob J. J., Nathan P. és mtsai.: Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Oncol.* (2016) 17, 1743–1754.
19. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/.../anx_135750_hu.pdf
20. Queirolo P., Spagnolo F.: BRAF plus MEK-targeted drugs: a new standard of treatment for BRAF-mutant advanced melanoma. *Cancer Metastasis Rev.* (2017) 36, 35-42.
21. Schadendorf D., Long G. V., Stroiakovski D. és mtsai.: Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. *Eur J Cancer* (2017) 82, 45-55.
- Érkezett: 2018. 01. 31.
Közlésre elfogadva: 2018. 02. 06.

A Nékám Alapítvány 2017. évi közhasznúsági jelentése

Az Alapítvány célja:

- a Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán zajló gyógyítási, kutatási, oktatási tevékenység feltételeinek javítása
- a betegellátás korszerűsítése, minőségének javítása
- új kezelési módok bevezetése, ehhez a technikai feltételek megteremtése.

2017. évben a Bőrklinikán betegellátáshoz szükséges orvosi műszereket, sebészi eszközöket, reagenseket, a bőronkológiai osztályra elszívó berendezést biztosítottunk. Bőrgyógyászati rendezvényeket, továbbképzéseket, előadásokat, kutatómunkát támogattunk. Országos hatáskörű allergológiai továbbképzést szerveztünk, betegedukációs programot támogattunk. Az anonyim "tiniszex.hu" és "biztonságosszex.hu" honlapokat működtettük.

2017. évi eredmény (adatok e Ft-ban)

Összes közhasznú tevékenység bevétele: 12305
Összes közhasznú tevékenység ráfordításai: 10354

Az Alapítványnak köztartozása nincs. Az Alapítvány a kiadásokat az alapító okiratban megfogalmazott célok megvalósítására fordította.

Az Alapítvány Kuratóriuma

A Nékám Alapítvány köszöni mindazok segítségét, akik személyi jövedelmadójuk 1 %-át felajánlották számára

Az Alapítvány a befolyt összeget (2017. évben **139.881 Ft**, amely a 2016. évi SZJA 1%-a) az Alapító Okiratban meghatározott, közhasznú célokra fordította:

- a Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán zajló gyógyítási, kutatási, oktatási és innovációs tevékenység feltételeinek javítására
- a Bőrklinika ingó és ingatlan eszközállományának felújítására, modernizálására
- a betegellátás korszerűsítésére, minőségének javítására
- új kezelési módok bevezetésére, ill. az ehhez szükséges technikai feltételek megteremtésére

Az Alapítvány kuratóriuma