

Közép-magyarországi melanoma esetek longitudinális megfigyelésének kiértékelése (egy centrumban) 35 év távlatában. Interferon kezelések hatása (retrospektív tanulmány)

Assesment of 35 years longitudinal observations on melanoma patients in a single center of Hungary's central region. Effect of interferon immunotherapy (retrospective study)

VAJDA ADRIENNE DR., ZÁMOLYI SZILVIA DR., BALÓ-BANGA J. MÁTYÁS DR.
Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Bőrgyógyászati Osztály, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők 1984-től 2018. év végéig követték melanomás betegek kórlefolyását intézményük számítógépes dokumentációja alapján. Egy centrumban, egy bőrgyógyász-patológus-onkológus által vezetett, kezelt és nem-kezelt esetek analizisét végezték.

Összesen 867 beteg (450 nő és 417 férfi) esetét elemezték a primer tumor sebészi kimetszésének időpontjától kezdődően retrospektív módon.

Vizsgálták a nemek- és kor szerinti eloszlást, tumor stádiumok és testtájékok szerinti megoszlást nemi különbségtétellel, a tumorok progressziójáig eltelt tünetmentes időszakot, a fellelhető mortalitási adatokat, az adjuváns kis-közepes és magas dózisú IFN α -2b immunterápiák tartamát és hatását a kórlefolyásra.

A kis-közepes és a magas dózisú interferont kapó, nyirokcsomó metasztázisos betegek összehasonlításánál a tumormentes időszak a kis-közepes dózissal kezeltéknél szignifikánsan hosszabb volt. Mindkét kezelt csoportban magasabb volt a tünetmentes hónapok medián értéke, a „csak megfigyelt” csoporthoz képest.

Hosszútávú követésük adatai hozzájárulnak a régió és ezen belül a magyarországi melanoma helyzet és az interferon kezelés pontosabb értékeléséhez.

Kulcsszavak:

- melanoma malignum
- Közép-Kelet-európai incidenciája
- melanoma centrumon belüli prevalencia
- melanoma IFN α -2b immunterápiája

SUMMARY

The authors monitored the clinical course of their patients with melanoma between 1984 and 2018 based on the digitalized documentation system of their hospital. They analyzed the treated and non-treated cases under guidance of a dermatologist-pathologist-oncologist in a single-center setting.

Altogether 867 cases (450 women and 417 men) were examined starting at the time of primary tumor removal in a retrospective way. Distribution of gender and age, tumor stages and body regions by separating genders were examined. The authors also assessed asymptomatic period till tumor progression, mortality data, the duration and effect of adjuvant low-, intermediate and high dose interferon-2b immunotherapy. Those patients with arising lymph node metastasis who received low or intermediate dose immunotherapy have experienced significantly longer tumor free period than those who were treated by the high dose. In both treated groups the median value of disease free interval was higher as compared to the “only observed group”. These results of the long term follow-up may contribute to the more accurate evaluation of melanoma and of the interferon therapy in Hungary as part and representing state of Central European region.

Key words:

- melanoma malignum
- incidence in Central-East Europe
- one centrum prevalence
- interferon-2b therapy

Az elmúlt évtizedekben számos elemzés látott napvilágot a melanoma malignum incidenciájának és prevalenciájának fokozódásával kapcsolatban az iparilag fejlett országokban

(1-4). Az európai trendek összehasonlításából már évekkel ezelőtt is világosan látszott, hogy az incidencia fokozódása az északi- és az észak-nyugati országokban, mint Svédország,

Hollandia, Nagy-Britannia és Írország volt a legmagasabb valamint a kontinensen az Ibériai félszigeten (Spanyolország, Portugália) a legalacsonyabb (1). A részletes német adatok rámutattak a regionális UV- és napsütéses irradiációs különbségekre, valamint a társadalmi gazdasági tényezők és az iskolázottság lényeges szerepére (3). Már 2009-ben felmerült, hogy a melanoma incidencia a Közép- és Kelet-európai országokban is fokozódik. Az incidenciák azonban 1 nagyságrenddel alacsonyabbak voltak, mint a „gazdag” nyugat-európai országokban. Adatok csak a Balti Államokra, Belorussziára és Szerbiára voltak feltüntetve (5). Hasonlóképpen az EUROCARE-3 és -4 alapján készült 21 országra vonatkozó 5 éves melanoma túlélési statisztikák is csupán Csehország, Szlovénia és Lengyelország adatait tartalmazzák. Magyarországról és a Kárpát-medence többi területéről az adatok hiányoztak (6). Ugyanakkor a Magyar Rákregiszter (7) pontos számokat szolgáltat a melanoma incidencia alakulásáról a 2001–2015-ig terjedő időszakban. Ezek külön is lekérthetők a 19 megye és Budapest vonatkozásában. Ebből látható 1-1 kitüntetett időpont kiválasztásánál (2001, 2009, 2015), hogy az incidencia országosan folyamatos emelkedett (100.000 lakóra számítva 12,5; 20,4; 28,3) Összehasonlítva a 1994-2004-ig terjedő időszak csehországi adataival, igen közeli egyezés volt észlelhető (6). A mi adataink a magyarországi központi régióban jelentkező lakosságot reprezentálják, amely közel 30%-a országunk népességének. Kiemelnénk, hogy a fenti években a melanoma incidenciája kb. 3,5x-öse volt az országos átlagnak (47-73-103 eset /100.000 lakos ref. 7). Az Országos Onkológiai Intézetben 2003-2015 között 2972 beteget regisztráltak ugyanezen régióban (8). További hazai adatok jelentek meg a debreceni egyetemi Bőrklínika adatbázisából a 2000-2014-es időszakra vonatkozóan. Ezek a hazai legmagasabb UV sugárzást fogadó Hajdú-Bihar megyei adatokat összegzik. Az országos átlagot néhány %-ponttal meghaladó incidencia fokozódása 2001-2007-ig volt észlelhető, majd ezen a szinten stagnált az új esetek megjelenése 2014-ig. Ennek hátterében a lakosság ismereteinek bővülésén kívül a „vékonyabb” primer tumorok korai diagnosztizálása állhatott. Megfigyelték, hogy az incidencia növekedése és a „vastagabb” tumorok fokozottabb előfordulása a 60 év fölötti férfiakon továbbra is számottevő volt (9). Munkánk célja volt egyrészt bemutatni az európai szakmai közvélemény szerint hiányosan dokumentált Kárpát-medencei, Magyarország központi régióját reprezentáló melanoma prevalencia adatainkat, másrészt ezekből kiindulva fontos, az általunk folyamatosan végzett adjuváns interferon (IFN) terápiát érintő következtetések levonása.

Anyagok és módszerek

Munkacsoportunk vezetője 1984 óta klinikusként, 1988-tól patológusként is, 1997 óta klinikai onkológusként diagnosztizálja és kezeli a III-as progresszivitású egyetemi oktató kórházunk járó- és fekvőbetegeit, különös tekintettel a melanoma malignumra (BNO X; C43). Az adatokat 1998 óta számítógépes rendszerben rögzítettük MedSolution™, majd 2003 óta a GlobeNet® Számítástechnikai Zrt (Budapest, Magyarország) „MedWorks” programjával követtük. Az 1984 és 1998 közötti orvosi dokumentáció rögzítése a rendszerben pótlólag történt. A

diagnózis szerinti lekérdezés után az általunk legfontosabbnak tartott változókat egy adatmaszkban egyenként pontosítottuk a 865 betegnél (10). Kezdő pontnak a primer tumor eltávolításának időpontját vettük. A kivont adatokat Excel táblázatokban rögzítettük, majd statisztikai analízisük történt. Ebben a MedCalc programcsomagot használtuk. A szignifikancia határ <0,05 volt. A bizonytalan adatokat is jeleztük (unk=unknown). Az őrszem nyirokcsomó eltávolítás és a szövettani vizsgálata 2007-ben kezdődött intézményünkben.

A kis-közepes (kis-kp) IFN adjuváns kezeléseket részesülő betegek 5-10 ME Interferon a-2b-t (Intron A®) kaptak heti 3 alkalommal 18 hónapig (11). A magas dózisú IFN adjuváns kezelteknél az Intron A® alkalmazási előirata szerint jártunk el (12).

Eredmények

Demográfiai adatok:

Összes betegszám: 865. Nők = 449 (átlag életkor 52±16,9 S.D. ; 17-94 között). Férfiak = 416 (átlag életkor 57,2 ±17,4 S.D.; 14-100 é. között). A nők 17-40 év között = 124 (1,59 szerese a férfiaknak*); Férfiak 61-100 év között 339 (2,07 szerese a nőknek*). Az összes betegre vonatkoztatva a medián észlelési idő 72,5 hónap volt.

Melanoma prevalencia alakulása (1., 2. ábra):

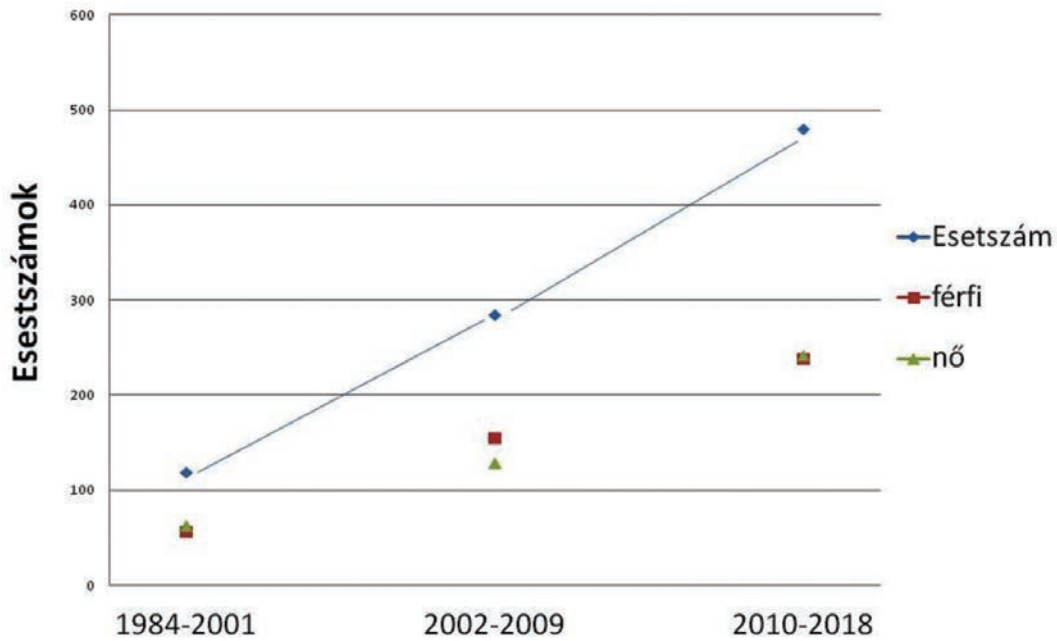
A 34 évnyi észlelési időszakot 3 részre osztottuk. Az első szakasz teljes idejében, valamint a 2. szakasz első 1/3-ban országos lefedettség mellett a honvédségi dolgozók és hozzátartozók köréből kerültek ki betegeink. A 2. szakasz utolsó 1/3-ban átszervezés miatt az ágazati betegkörön kívül a budapesti kerületek egy részéből, valamint az ország északnyugati régiójából is nagyszámú beteg érkezett. Ez a bővítés a 3. szakaszban Magyarország lakosságának 1/6-1/5 része számára hozzáférhetővé tette intézményünket. Az egyes pontok a megadott időszak végén gondozásunk alatt lévő betegek teljes számát jelentik.

A szakambulanciáinkon ellátott melanomás betegszámok évenkénti alakulása látható az utóbbi 15 évben. 2008 után az évenkénti növekedés csaknem lineárisnak mondható. A primer tumor excisiójának tárgyévében újonnan észlelt betegeink száma min. 45 (2008) és max. 80 (2018) között ingadozott ebben az időszakban. Összességében ez a prevalencia konstansnak tekinthető és nem követi mechanikusan az esetszámok bővülésének trendjét. Az ellátott összes beteg számának bővülése (2008-2017 között) mellett elhanyagolhatónak látszik a melanomás betegek prevalenciájának évenkénti fluktuációja. A valódi nagyarányú melanoma prevalencia növekedés a 3. periódusban (2011–2018) történt, mert az ellátott összes bőrbetegek száma itt már lényegesen kevésbé nőtt, mint 2008–2010 között.

A primer tumorok stádiumainak alakulása a nemek szerinti bontásban (3. ábra):

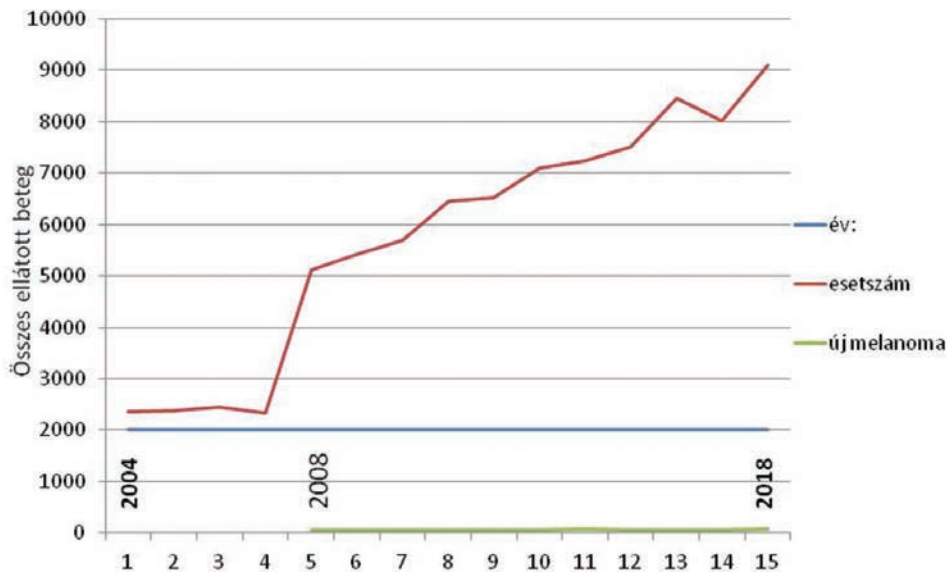
Látható, hogy az in situ csoport azonosságával mellett az 1a-b aránya 9%-kal magasabb a férfiaknál, valamint a 4a stádium 2,5x nagyobb arányban, a 4b stádium 20%-kal haladja meg a férfiaknál a nők azonos stádiumainak arányát. A többi, nemek közötti eltérések nem lényegesek. Összesen 26 betegnél a primer tumorok stádiuma szerinti beosztás nem volt lehetséges.

*adott korhatárokon belül



1. ábra

Melanoma esetszámaink alakulása a diagnózis felállításának időpontjai szerint



2. ábra

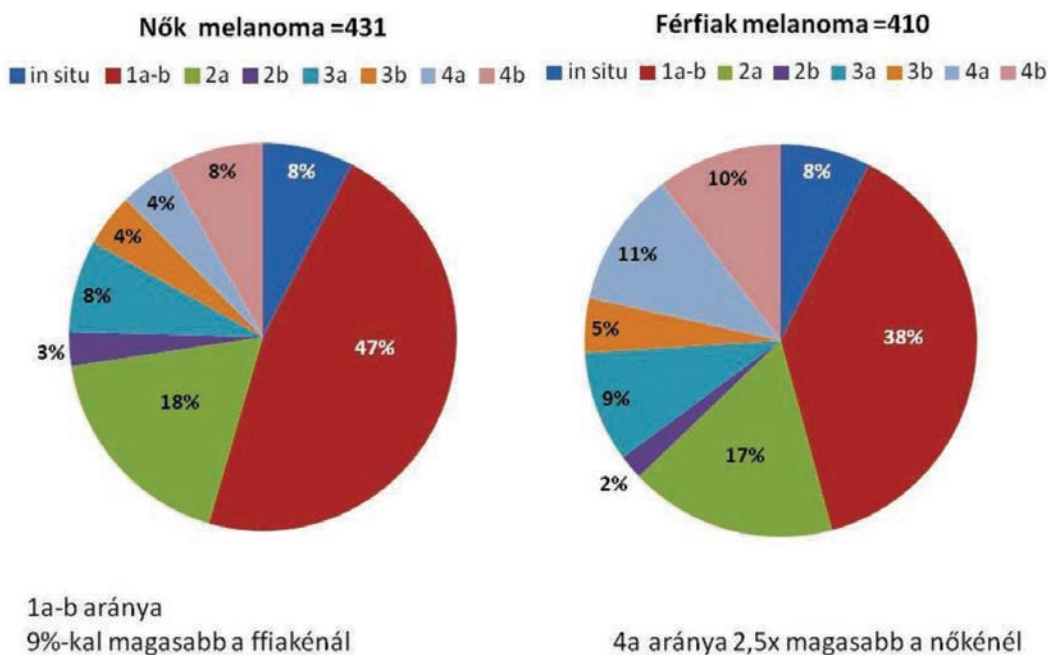
Bőrgyógyászati szakambulanciáinkon ellátott betegek számainak alakulása 2004. 01. 01-től 2018. 12. 30-ig

A primer tumorok testfelszíni lokalizációja (4., 5. ábra):

A 4. ábrán látható, hogy a férfiaknál a törzsi lokalizáció volt a leggyakoribb. Az alsó végtagi lokalizáció százalékos előfordulása kevesebb, mint fele a törzsinek. Nőknél, bár 11%-kal magasabb volt az alsó végtagi érintettség, mint a férfiaknál, ez a testtájék hasonló arányt képvisel, mint a törzsi lokalizáció.

Nőknél a felső végtagi lokalizáció tendenciózusan csökkent a teljes megfigyelési időszakban (25%-ról 14%-ra), míg a férfiaknál ez nem volt jellemző (13%-os gyakoriság a meg-

figyelési idő 2. szakaszában felére csökkent, majd a 3. szakaszban a kiindulási értékre emelkedett). A fej-nyaki érintettség mindkét nemben folyamatosan alacsony arányú. A törzsi lokalizáció a férfiaknál a kezdeti 70%-os gyakoriságról a 2002-2010 közötti szakaszban a felére csökkent, majd a 3. szakaszban csaknem a kezdeti arányúra emelkedett. A nőknél a törzsi lokalizáció gyakoriságának ingadozása enyhe, összességében a férfiak szintjei alatt van. Az alsó végtagok részesezése a nők esetében közel azonos szintű, szemben a férfiaknál, ahol a törzssel összehasonlítva ellentétes hullámzást mutat (5. ábra).



3. ábra
Nemek szerinti különbségek a tumorstádiumokban

A metasztázisok kialakulása a melanoma stádiumok függvényében (6. ábra).

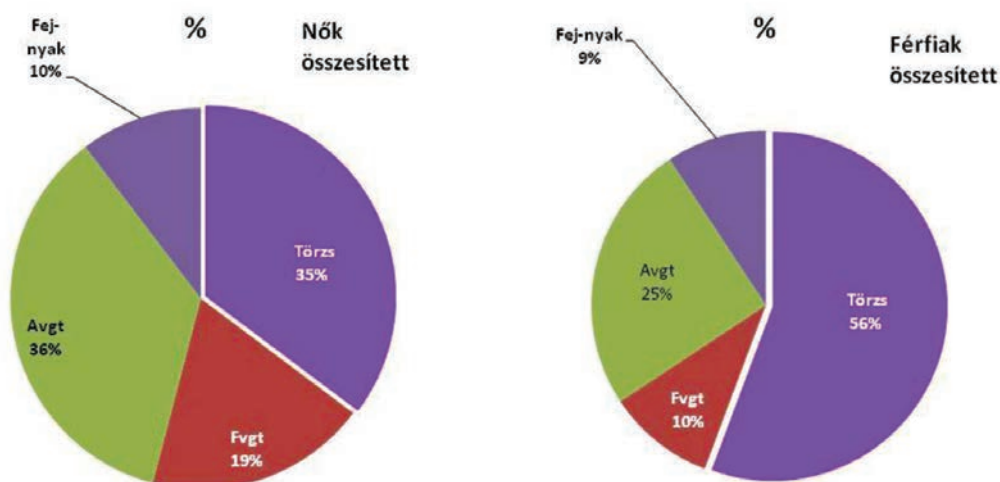
Az in situ stádiumú betegeknél az excisió utáni észlelés során metasztázist nem észleltünk. A késői metasztázisok (nyirokcsomó, egyéb viscerális és távoli kután együttesen) előfordulása az 1a stádiumban mindkét nemnél elhanyagolhatóan alacsony (nőknél 1,7% férfiaknál 2,1% volt). Egyetlen 1b stádiumú metasztatikus betegünk férfi volt. Ő kis-közepes IFN kezelésben részesült. A férfiak esetében a stádium előrehaladásával a metasztázisok megjelenése egyre gyakoribb. A nőknél a tumorok ulcerált volta emelte meg kifejezetten a metasztatizáló készséget. A 4b stádiumban a metasztázisok kialakulása mindkét nemben a betegek kb. 50%-át érintette a medián 72 havi észlelést figyelembe véve. Az intézményünkben elhalálozott férfiak száma 30, a nők

15 volt. Az in situ stádiumú betegek között nem volt exitus.

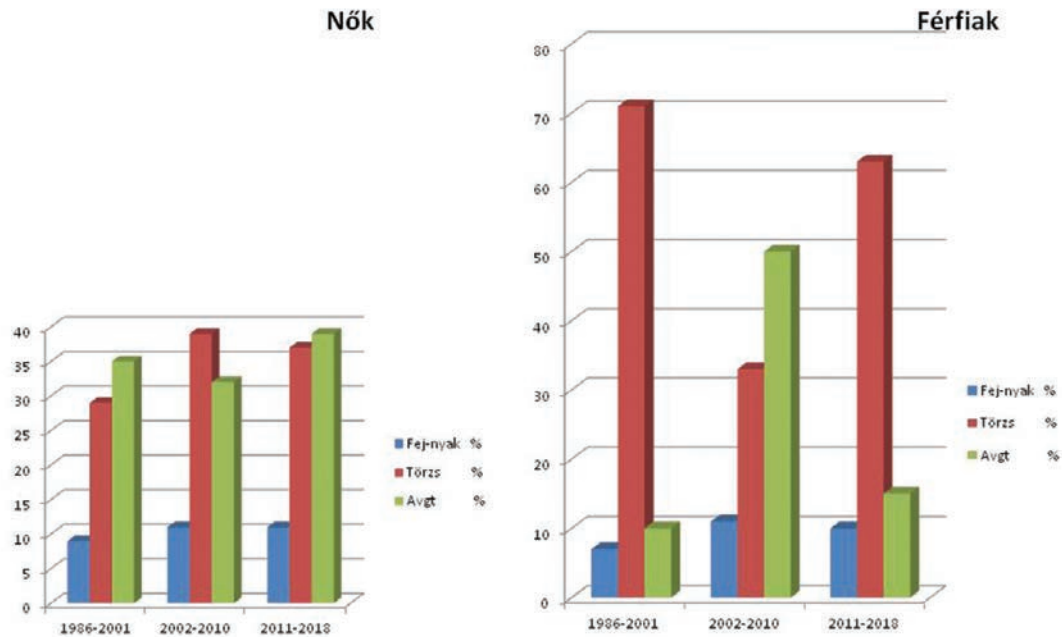
A további stádiumokban a halálozás gyakorisága növekedett a stádiumokkal, a 3-as és 4-es stádiumon belül az ulcerált tumorral bíró esetekben a halálozás nagyobb arányú volt. Ez különösen a nők esetében volt jellemző. A halálzási arányok láthatóan a lényegesen kisebb esetszámok mellett is követték a késői metasztázisok arányait.

IFN alfa-2b adjuváns kezeléseik eredményei anyagunkban

Az in situ melanomás és a bizonytalan esetek levonása után összességében a stádiumok szerint osztályozható 652 beteg ¼-e részesült adjuváns kezelésben. Betegeink többsége



4. ábra
Eseteink testfelszíni és nemek szerinti megoszlása



5. ábra

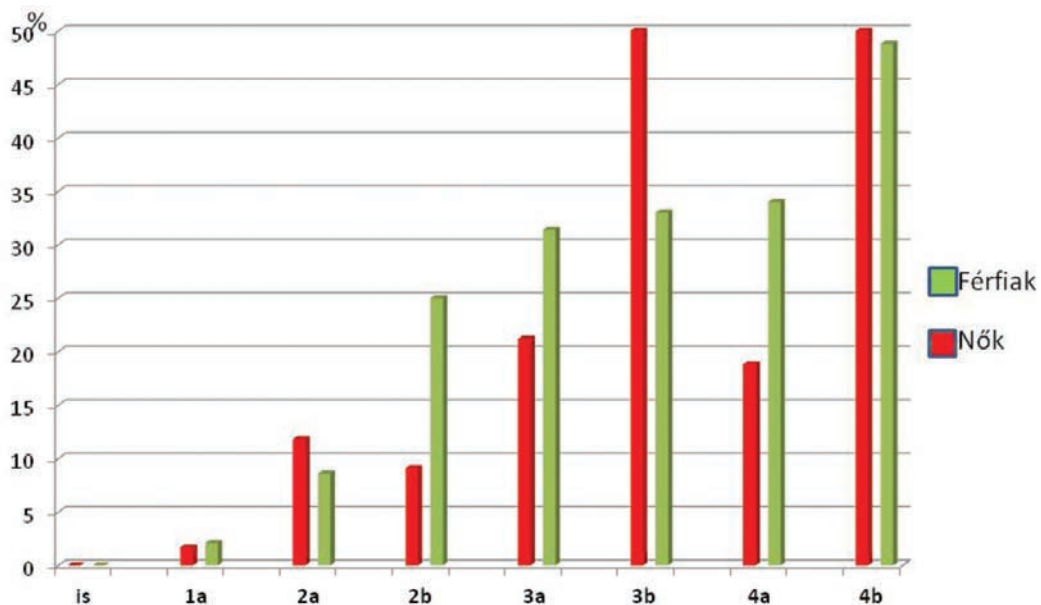
Változások a lokalizációk arányaiban az egyes megfigyelési periódusokban a felső végtagok kivételével

(19%) kis-közepes dózisú kezelést (kkdk) kapott (18 hónapig), kisebb részük (5%) magas dózisban (high dose -HDI) részesült optimálisan 12 hónapig (7. ábra). Az IFN kezeléseket 1997 óta alkalmazzuk. A kdkk-t részben a primer tumor stádiuma szerint, részben egyéb kedvezőtlen prognosztikai faktorok figyelembe vételével indikáltuk. A kiértékelés során 3 csoportot képeztünk; a kdkk, és a HDI kezeltek a primer tumor idejében locoregionális nyirokcsomó metastazissal (melynek számszerűségéről nem tudunk nyilatkozni-N stádium) mellett a harmadik csoportot a „csak megfigyelt”, azonos, vagy hasonló tumor vastagsággal rendelkező betegek képezték. A kezelt- és a nem kezelt csoportokban a stádiumok szerinti tünetmentes hónapok medián értékei láthatók az 1. táblázatban. A kezelt betegek tumormentes hónapjainak medián értékei mindenütt meghaladják a csak megfigyelt betegekéit.

portokban a stádiumok szerinti tünetmentes hónapok medián értékei láthatók az 1. táblázatban. A kezelt betegek tumormentes hónapjainak medián értékei mindenütt meghaladják a csak megfigyelt betegekéit.

Az ábráról világosan látható, hogy az összehasonlítások minden stádiumban szignifikánsan magasabb tünetmentes átlag hónapszámot mutattak a 3a és a 4b kivételével. A 3a stádiumban is számottevő a volt különbség a javára (8. és 9. ábra).

Az 1a stádiumban a 331 „csak megfigyelt” beteg közül 6-nál észleltünk progressziót, a kdkk-t kapott eseteink tumormentesek voltak a teljes megfigyelési időszakban. Az 1a stádiumú betegek nem kaptak magas dózisú IFN kezelést.



6. ábra

A késői metastázisok kialakulása a primer tumor stádiumok függvényében

Stádiumok	Ffi-nő csak obs. (hónap)	Ffi-nő kis-kp IFN-2b (hónap)
1a	54	117,5
1b	50*	63**
2a	30	102
2b	30	84
3a	32	80
3b	13	61
4a	20	63
4b	12,5	36

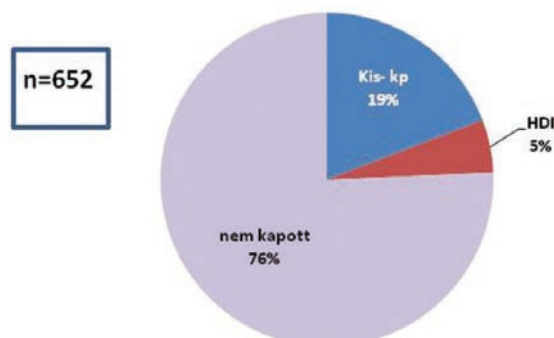
* 11 beteg átlaga

**egyetlen kezelt betegünk adata

A medián megfigyelési idő teljes anyagunkban 72,5 hónap volt

1.táblázat

A tumormentes hónapok medián értékeinek alakulása a melanoma stádiumok függvényében

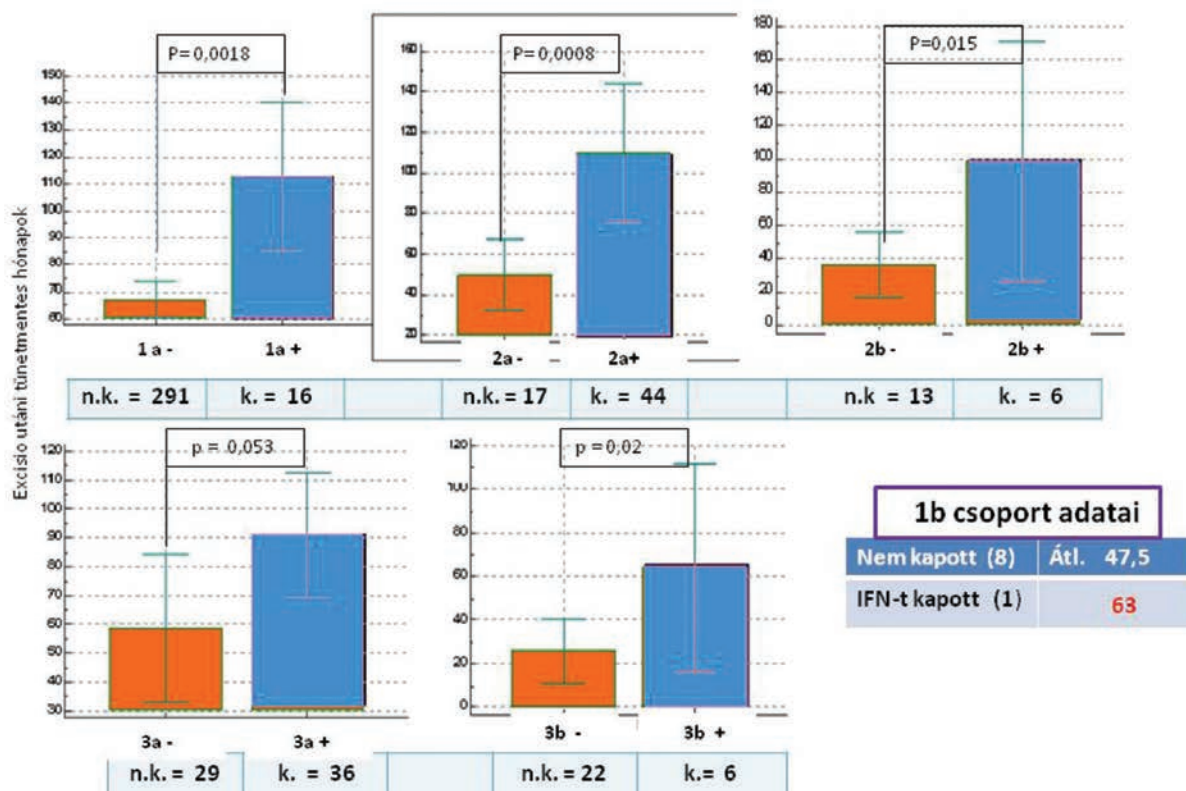


7. ábra

Az IFN kezelések arányai anyagunkban

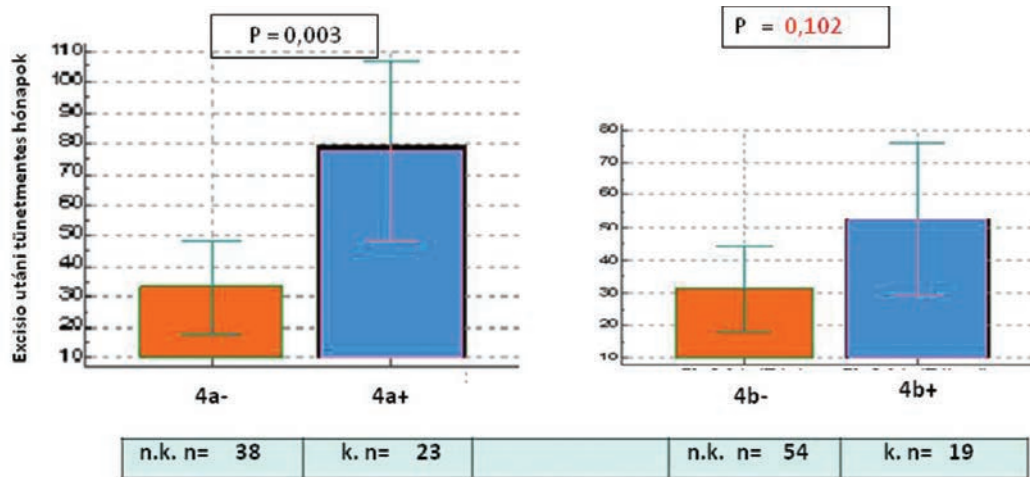
1b stádiumú betegeink között a betegség egyetlen esetben sem progrediált. A „csak megfigyelték” alacsonyabb tünetmentes időszak háttérében a gondozásunkból 2 beteg korai kiválása említendő. További sorsuk ismeretlen. Egyetlen betegnél a primer tumor excíziója mellett már nyirokcsomó metasztázis lépett fel. Ez a beteg ekkor HDI kezelést kapott, ami 4 hónapig tartott.

A további stádiumok összehasonlításánál világosan kitűnik, hogy a progresszió fellépése a 2a, 2b, 3a, 3b stádiumokban a hazard rizikó >1 hányadosával jellemezhető a kezelteknél, szemben a „csak megfigyelt” betegekkel. A 4a és 4b stádiumokban azonban a hányados <1 és ebben a sorrendben a 0-hoz közelít (2. táblázat).



8. ábra

A tünetmentes hónapok átlagainak alakulása betegeinknél a kis-kp IFN kezelt és az excízió után csak obszervált betegeknél -1



9. ábra

A tünetmentes hónapok átlagainak alakulása betegeinknél a kis-kp IFN kezelt és az excisió után csak obszervált betegeknél -2

A HDI IFN α -2b-t és az összehasonlításban szereplő kis-kp dózisú IFN-t kapott csoport valamennyi betegének locoregionális nyirokcsomó metasztázisa is volt, a primer tumor eltávolításának idején. A „csak megfigyelt” csoportot is hasonló elvek alapján szűkítettük le, vagyis vizsgáltuk, hogy a primer tumor eltávolítása után hány hónap múlva alakultak ki a nyirokcsomó metasztázisok. A HDI a kdkk kezeltjei közötti különbség szignifikáns, a tumormentes időszak a kis-közepes dózissal kezeltéknél szignifikánsan hosszabb volt. A kdk-t kapott és a „csak megfigyelt” csoport között a 4b primer tumor stádium kivételével az interferon kezelés hosszabb tumormentes időszakot eredményezett, de a különbség nem szignifikáns. A stádiumok szerinti megoszlást a hasonló lélekszámú HDI kezelték (25 fő) és a kdkk-t kaptak (29 fő) között hasonlítottuk össze. A 2a és 4b stádiumok %-os arányai közeli értékeket mutattak, míg a 2b, 3a, 3b és a 4b arányai között a különbség számottevő, a HDI kezeltékben sokkal magasabb, mint a kis-kp dózist kapott személyeknél. A „csak megfigyelt” tünetmentes hónapjainak medián értéke volt a legalacsonyabb (19), míg a kis-kp dózisú IFN α -2b-vel kezeltéké a legmagasabb (63,5). A medián hónap és a tünetmentes hónapok átlaga közti különbség a nem-kezelteknél volt a legnagyobb (10. ábra).

A HDI kezelt betegeket anyagunkban szorosan követtük. A 25 kiértékelhető betegből 5 meghalt (ezek átlagos

túlélése 40,6 hó), 4 betegnél tumoros progresszió, 2 betegnél májenzim emelkedés, 3 betegnél pszichés okok miatt kellett idő előtt leállítani a kezelést (9 fő). Ezekon kívül csaknem minden betegünkön átmeneti dózis csökkentésre is szükség volt. Ezzel szemben a kis- közepes dózist a betegek jól tolerálták.

Megbeszélés

Tanulmányunk által felölelt 34 évnyi vizsgálati periódus alatt (1984-2018) összesen 867 beteg (450 nő és 417 férfi) esetét dolgoztuk fel. A szakirodalom adataihoz nagyon hasonlóan, a 40 év alatti korosztályban a nők közel 60%-os dominanciáját, míg a 60 év feletti életkorokban a férfiaké több, mint 2x-es arányát észleltük (1). Újabb adatok szerint a női nem, bár predispozíciót jelent fiatalabb életkorban a melanoma kifejlődésére, a későbbiekben az UV sugárzás tumorokeltő hatásával szembeni védelmet is biztosíthat (13). Felmerült, hogy a Közép-Kelet-európai lakosság melanoma érintettsége egyrészt kevésbé dokumentált, másrészt egy olasz felmérés szerint az e területről érkező munkavállalók között súlyosabb és rosszabb prognózisú esetek fordultak elő (14), mint a helyi lakosság körében. Bár a közölt esetszámok nehezen összehasonlíthatók a fenti tanulmányban és saját követett be-

Melanoma stádiumok	Csak megfigyelt	Progresszió ebből	IFN-2b kezelt	Progresszió ebből	Összesen	Hazard rizikó*
2a	97	8	45	4	142	1,1
2b	12	1	6	0	18	n.é. **
3a	32	10	37	11	69	1,05
3b	30	13	5	1	35	2,16
4a	38	15	22	11	60	0,79
4b	53	20	13	12	66	0,41

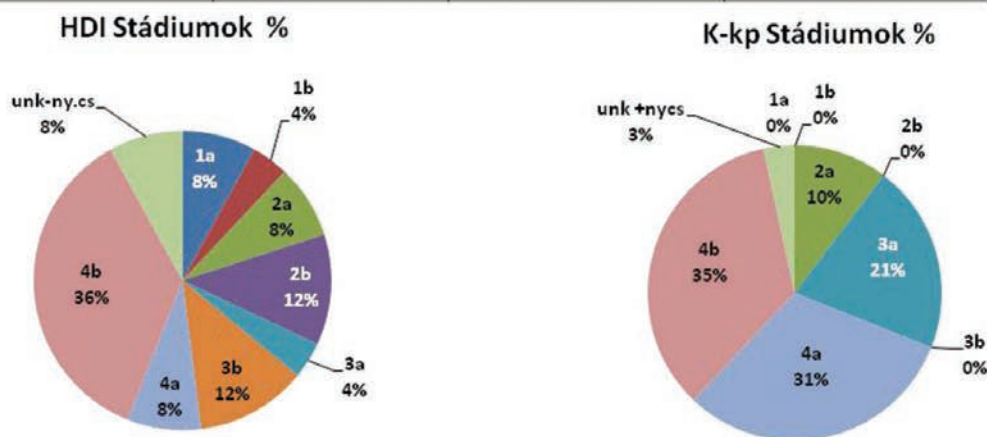
* Hazard rizikó az 1-nél magasabb értékek esetén nincs progresszió

** Nem értékelhető (az osztó=0)

2. táblázat

A kis-, kp. dózisú Interferon kezelés hatása a melanoma progresszióra

Tünetmentes hónap	HDI kezeltek n= 25	Kis- Kp dózist kap- tak n= 29	Csak megfigyeltek n= 49
Átlag	27,9	p = 0,02	50,9 p = 0,14
Medián	22,5	63,5	19,0



10. ábra

A kis-kp IFN és a HDI kezelések hatásai a tünetmentes hónapok alakulására, szemben a csak obszervált betegekkel

tegeink adataival, igyekeztünk kitölteni azt az űrt, ami régiókat és ezen belül Magyarország adatait illeti. További támpontot jelentett *Balaton* és *mtsai* 2011-ben közölt, az Országos Onkológiai Intézet adatbázisán alapuló felmérése a csaknem azonos hazai régióban elemzett melanoma epidemiológiai adatokkal (15). Ebben a cikkben az 1998-as és a 2008-as adatokat összevetve más európai országok – így a régiókból Szlovénia adataival – vontak le fontos következtetéseket.

A melanoma esetszámok fokozatos évenkénti emelkedését tudtuk megfigyelni, mely növekedés 2008 után csaknem lineárisnak mondható. Megjegyzendő, hogy prevalencia adatainkból csak áttélesen következik az évenkénti esetszámok növekedése, mivel a vizsgálatra jelentkező összes (bőr)betegszám is folyamatosan nőtt (2., 3. ábra). A valódi nagyarányú melanoma prevalencia növekedés vizsgálati anyagunkban a 3. periódusban (2010-2018) történt.

A különböző tumorstádiumok megjelenési arányait elemezve a világtrendeknek megfelelően a kimetszett primer tumorok leggyakrabban mindkét nemből 1a és 1b stádiumúak voltak. Nők esetében a 3-as és 4-es stádiumú primer tumorok egyforma gyakorisággal szerepeltek, míg férfiaknál a 4-es stádium előfordulása meghaladta a 3. stádium esetszámait.

A nemek és a lokalizáció összefüggésében az irodalmi adatokkal összhangban a férfiaknál a törzsi lokalizáció volt a leggyakoribb, míg nőknél az alsó végtag 11%-kal magasabb gyakoriságú, mint a férfiaknál, de csak kevéssel több, mint a törzsi. Összességében ezek az adatok jól illeszkednek a pontosabban dokumentált Nyugat-európai, főként Németország egyes régióit érintő felmérésekhez. A mediterrán régiót igen speciálisan reprezentáló istanbuli, 19 év longitudinális észlelését tartalmazó adatok ugyanakkor a fej-

nyak régió dominanciáját jelezték (4). A mi anyagunkban a fej-nyak régió érintettsége volt a legcsekélyebb mindkét nemből.

A nők esetében a tumor lokalizáció csekély különbséget mutatott az egyes periódusokban, kivéve a felső végtag lokalizációt, mely folyamatosan csökkent. A férfiak esetében feltűnő ingadozás mutatkozott a törzsi és az alsó végtag érintettsége tekintetében. A törzsi és a felső végtag ingadozásai azonos periódusokon belül hasonlóak voltak.

A betegek utókövetésével kapcsolatosan nincs egységes álláspont (16,17). A IIA stádiumig a melanomával diagnosztizált betegeinket folyamatosan ambulanciáinkon követtük. A IIIB stádiumtól „felfelé” a betegeinket onkológiai osztályunk kezelte, az országos centrumok létrejötte után pedig az Országos Onkológiai Intézetbe, vagy a budapesti SE** Bőr- és Bőronkológiai Klinikára utaltuk őket. Az IA stádiumtól IIB-ig 2 évig 3 havonta történt klinikai vizsgálat, majd további 3 évig 6 havonta, majd ez után évente egy alkalommal. 2007 óta őrszemnyirokcsomó vizsgálatot is végeztünk minden legalább 1,0 mm vastag primer tumor esetén. Ennek pozitívásakor blokk-dissectio történt. Sentinel pozitív betegeinket képalkotó- és labor vizsgálatokkal időszakosan ellenőrizzük.

Az 1a és 1b primer tumorstádium esetén a metasztatizáció esélye elhanyagolhatóan kicsi volt. A férfiak esetében a stádiumok előrehaladásával a metasztatizáció megjelenése egyre gyakoribb volt, a nőknél a tumorok ulcerált volta emelte meg legkifejezettebben a metasztatizáló készséget (6. ábra).

**Simmelweis Egyetem

IRODALOM

Az intézetünkben dokumentált melanoma halálozások tekintetében kétszer több volt a férfiak száma, mint a nők (30 és 15 fő). A követett nagy beteganyag létszámához képest ugyanakkor a melanoma halálozás mindkét nemben alacsonynak látszik. Ennek az oka az lehet, hogy a számítógépes rendszerünkben a máshol elhalálozott személyek nem jelennek meg. Sok esetben pedig az sem dönthető el, hogy mi lehetett a közvetlen halál oka.

Az interferonok (IFN) hatásosságát számos malignus betegség esetében, így melanomában is igazolták. Antiproliferatív, antiangiogén és proapoptotikus hatásai révén különösen a primer tumorok eltávolítása után esetlegesen még fennmaradó mikrometasztázisok eliminálásában hatékonyak (18). Az interferonok három különböző típusát különböztetik el, melyek közül az IFN α -2b használata terjedt el a melanoma kezelésében (19).

Az alkalmazott terápiás sémák különböznek időtartamukban, az alkalmazás módjában (s.c., i.v.), valamint a kezelt csoportok összetételében és a mortalitás rizikójában. E század első évtizedének végén a már régebben alkalmazott kis-közepes dóziszú interferon kezeléseket felváltotta a magas, vagyis high-dose interferon adásán alapuló gyógymód.

Mi gyakorlatunkban az adjuváns IFN α -2b kezeléseket betegeink ¼-ében alkalmaztuk.

A kis-kp dózist 1995 és 2014 között adtuk; betegeink kitűnő compliance-szel tolerálták ezt a kezelést. A HDI adását 2012-ben kezdtük, utolsó betegünk 2018 végén fejezte be a kúrát. Az „Eredményekben” részletezett okokból a HDI-kezeltek compliance-a gyengébb volt, mint a kis-kp dózissal kezelték.

Hangsúlyozzuk, hogy minden összehasonlítható stádiumban a 3a és a 4b kivételével a kis-kp dóziszú kezelés szignifikánsan hosszabb tumormentes időszakot és többnyire hosszabb túlélést eredményezett a „csak megfigyeltekhez” képest. A kis-kp és a magas dóziszú interferon kezelték esetében a betegcsoportokat úgy választottuk ki, hogy bármilyen primer tumorstádium mellett a betegeknek nyirokcsomó metasztázisa is volt, és a megfigyelési periódus hossza megközelítőleg azonos legyen. A kis-kp dózist kapott betegek tumormentes időszaka szignifikánsan hosszabbnak bizonyult a HDI-t kapottakhoz képest (10. ábra). A medián értékek alakulásában még erőteljesebb különbséget láthatunk. Vizsgálataink kiértékelése során természetesen hiányzik a melanoma legmodernebb immunterápiája az ún. check-point gátlókkal (19). Az ezekre vonatkozó adatok napról napra bővülnek, de az összehasonlítás alapja többnyire mégis a ma már klasszikusnak tekinthető interferon kezelés. Ennek elvégzésére volt módunk és tekintettel a betegek növekvő számára a jelenkorban is hasznosnak tekinthetjük addig a pontig, amelynél egy racionális továbblépés szükségessé válik (20, 21, 22).

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki Dr. Schweitzer Katalin a MH Védelemegészségügyi Intézet tudományos munkatársának és Dr. Pintér Erzsébet főorvos asszonynak a statisztikai kiértékelés és számítások végzésében nyújtott értékes segítségükért.

1. Arnold M., Holterhues C., Hollestein L. M. és mtsai.: Trends in incidence and predictions of cutaneous melanoma across Europe up to 2015. *J Eur Dermatol Venerol* (2014) 28, 1170-1178.
2. Lyth J., Falk M., Maroti M. és mtsai.: Prognostic risk factors of first recurrence in patients with primary stages I-II cutaneous malignant melanoma-from the population-based Swedish melanoma register. *J Eur Dermatol Venerol* (2017) 31, 1468-1474.
3. Augustin J., Kis A., Sorbe C., Schäfer I. és mtsai.: Epidemiology of skin cancer in the German population: impact of socioeconomic and geographic factors. *J Eur Acad Dermatol Venerol* (2018) 32, 1906-1913.
4. Baykal C., Atci T., Polat Ekinci A. és mtsai.: An update on cutaneous melanoma in Turkey: evaluation of 19-year data in a single tertiary centre and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venerol* (2017) 31, 236-240.
5. MacKie R. M., Hauschild A., és Eggermont A. M.: Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol* (2009) 20 (6), 1-7.
6. Karim-Kos H. E., de Vries E., Soerjomataram I. és mtsai.: Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* (2008) 44, 1345-1389.
7. <http://www.onkol.hu/hu/rakregiszter-statisztika>
8. Gorka E., Fabó D., Gézi A. és mtsai.: Distance from Primary Tumor Is the Strongest Predictor for Early Onset of Brain Metastases in Melanoma. *Anticancer Res.* (2016) 36, 3065-9.
9. Janka E. A., Kékedi K., Várvolgyi T., és mtsai.: Increasing melanoma incidence in the elderly in North-East Hungary: is this a more serious problem than we thought? *Eur J Cancer Prev* (2018) nov 5, DOI: 10.1097/CEJ
10. Medworks® an integrated hospital management system by GlobeNet.
11. Hauschild A., Gogas H., Tarhini A. és mtsai.: Practical guidelines for the management of interferon-alpha-2b side effects in patient receiving adjuvant treatment for melanoma. *Cancer* (2008) 112, 982-994.
12. Alkalmazási előirat Intron A <http://www.emea.europa.eu>
13. Liu-Smith F., Ziogas A.: An age-dependent interaction between sex and geographical UV index in melanoma risk. *J Am Acad Dermatol.* (2018) doi:10.1016/j.jaad.2017.11.049.
14. Astrua C., Fava P., Brizio M. és mtsai.: A study of melanoma in Eastern European migrants in Italy. *Eur J Dermatol.* (2017) 27, 139-143
15. Balatoni T., Liskay G., Miklós Z.-né, Kásler M.: A melanoma malignum epidemiológiája. *Orv. Hetil* (2011) 152, 1000-1005
16. Ribero, S., Stucci LS., Marra E. és mtsai.: Effect of Age on Melanoma Risk, Prognosis and Treatment Response. *Acta Derm Venereol* (2018) 98, 624-629.
17. Turner R. M., Bell K. J., Morton R. L. és mtsai.: Optimizing the frequency of follow-up visits for patients treated for localized primary cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* (2011) 29, 4641-4646.
18. Tarhini A. A., Gogas H., Kirkwood J. M.: IFN- α in the treatment of melanoma. *J Immunol* (2012) 189, 3789-3793.
19. Rafique L., Kirkwood J. M., Tarhini A. A.: Immune checkpoint blockade and interferon- α in melanoma. *Semin Oncol* (2015) 42, 436-447.
20. Larkin J., Asciert P. A., Dréno B. és mtsai.: Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma *New Eng J Med* (2014) 371, 1867-1876.
21. Balatoni T., Ladányi A., Fröhlich G. és mtsai.: Biomarkers associated with clinical outcome of advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Pathol Oncol Res* (2018) doi: 10.1007/s12253-018-0466-9.
22. Oláh J.: Előrelépés az áttétes melanóma immunterápiájában. *Magy Onkol* (2017) 61, 132-136.

Érkezett: 2019. 04. 04.

Közlésre elfogadva: 2019. 07. 08.