

A melanoma malignum korszerű diagnózisa és kezelése

Oláh Judit

A bőr, a nyálkahártyák, a szem és ritkán az egyéb szövetekben jelen lévő festéksejtekből kiinduló rosszindulatú daganat, a melanoma malignum a fehér lakosságot érintve világszerte növekvő gyakorisággal fordul elő, és ezt hazai adataink is igazolják. Korai stádiumban történő megfelelő sebészi kimetszéssel a melanoma malignum jól gyógyítható, míg a szervezetben már szétterjedt daganatos sejtek a túlélési esélyt nagyon csökkentik.

Hazánkban a melanomás betegek jelentős része igen későn, gyakran már áttétes daganattal vagy egyáltalán nem is jut el megfelelő onkológiai jártassággal rendelkező bőrgyógyász szakorvoshoz. A háziorvosok, gyermekgyógyászok és más társszakmák igen nagy segítséget nyújthatnak a betegek felvilágosításában és a festékes daganat korai, még gyógyítható stádiumban való felismerésében. A melanoma malignum klinikai diagnózisa és a kezelési stratégia meghatározása azonban bőronkológiában jártas szakemberekből álló munkacsoport feladata.

A diagnosztikát új technikák alkalmazása, például a digitális dermatoszkópia segítik. A melanoma elsődleges sebészi kezelésében az utóbbi években jelentős szemléletváltozás történt, így rutineljárássá vált jól körülírt indikáció mellett a primer daganat eltávolításával együtt végzett úgynevezett őrszemnyirokcsomó-biopszia, amelynek kivitelezése speciális sebészi jártasságot és technikai feltételeket igényel. Az előrehaladott daganatoknál végzett gyógyszeres kezelések és az úgynevezett immunterápiák is célzott onkológiai gyakorlatot tesznek szükségessé. A laikusok felvilágosítása és a szakmai továbbképzéseken a téma hangsúlyozása a prevenció alapeleme. Mivel a betegek túlélési esélyeit alapvetően az elsődleges ellátás határozza meg, így érthető az a törekvés, hogy a melanomás betegek kezelése és gondozása elsősorban bőrdaganatcentrumokban történjen.

melanoma malignum, kockázati csoportok, demográfiai adatok, kezelés

MANAGEMENT OF CUTANEOUS MALIGNANT MELANOMAS

Malignant melanoma, the disease originating from pigment cells of the skin, mucous membrane, eye and rarely from other tissues, shows increasing incidence in the Caucasian population.

The Hungarian statistical data correspond with the data of other countries. In the early stages of malignant melanoma surgical removal of the tumor is often curative, but patients with disseminated tumors have a poor survival rate. Regrettably, in Hungary the majority of melanoma patients are diagnosed with advanced tumors, with nodal or systemic metastasis. Physicians working in other fields of medicine have a great responsibility in patient education and in early detection of susceptible pigmented lesions. Diagnosis and treatment of malignant melanoma requires an experienced dermatologist.

The clinical diagnosis of melanoma is aided by several new techniques, like digital dermatoscopy. In recent years, surgical therapy of malignant melanoma has changed: today we routinely perform sentinel node biopsy. This type of surgical technique requires experience. In advanced disease the use of chemotherapy and immunotherapy requires onco-dermatological experience. Educating the public and physicians provides the basis for prevention. Survival rate is mainly dependent on the quality of primary care which determines survival rate, therefore it is essential that patients with melanomas are followed up in onco-dermatological centers.

malignant melanoma, risk groups, demographic data, therapy

dr. Oláh Judit (levelezési cím/correspondence): Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika/Department of Dermatology and Allergology, Faculty of Medicine, Albert Szent-Györgyi Medical and Pharmaceutical Center, University of Szeged; H-6720 Szeged, Korányi fasor 6. E-mail: oj@derma.szote.u-szeged.hu

Érkezett: 2005. február 1.

Elfogadva: 2005. április 19.

A melanoma malignum a bőr, a nyálkahártya, a szem és ritkán egyéb szövetekben jelen lévő festékséjtekből kiinduló rosszindulatú daganat, amely a fehérbőrű lakosságot érintve világszerte növekvő gyakorisággal fordul elő. Az Egyesült Államokban élő férfiaknál az ötödik, míg nőknél a hetedik leggyakrabban előforduló daganatféle, fiatal nőknél, a 20–29 éves korosztályban a leggyakoribb malignoma. Riasztó volt az a becslés, amely szerint az Egyesült Államokban az ezredforduló idején minden 75. amerikai állampolgár az élete folyamán egyszer melanoma malignumban fog szenvedni (1, 2), de erről jelenleg még nincsenek új adatok. 2004-ben 55 000 melanoma malignumban szenvedő új beteg felismerését és 7900 beteg elvesztését prognosztizálták (3).

Az irodalmi adatok mellett a klinikai gyakorlat is azt mutatja, hogy drámaian emelkedik a fiatalabb, elsősorban a számos anyajegyvet hordozó, úgynevezett dysplasticus naevus szindrómában szenvedő egyének esetén diagnosztizált melanoma malignum előfordulása. A pigmentsejtes malignomák növekvő száma, a fiatalabb korosztály haláloki statisztikájában elfoglalt „előkelő” helye és az utóbbi években bevezetett újabb terápiás lehetőségek is aktuálissá teszik és feltétlenül indokolják, hogy időről időre foglalkozunk e kórképpel.

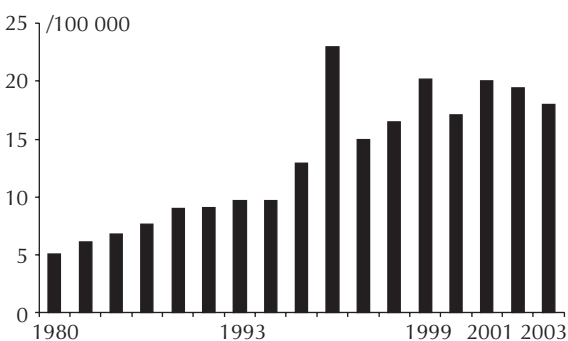
Incidencia és demográfiai adatok

A melanoma malignum gyakorisága földrajzilag változó, legnagyobb az előfordulása az ausztráliai Queenslandben, ahol 100 000 lakosra vonatkoztatva évente 46, míg Európában évente 5–15, az Egyesült Államokban átlagosan 11 új melanoma malignumot diagnosztizálnak (3).

Az újraszerveződött hazai rákregiszter adatai szerint 2001-ben 1117 új melanoma malignumot kórisméztünk Magyarországon, ami becslésünk szerint évi 10–11 új beteget jelent 100 000 lakosra számítva (4).

1. ÁBRA

A melanoma malignum incidenciája Szegeden (beteg/100 000 lakos)



Az első három oszlop a nyolcvanas évek adatait mutatja, majd a 4. oszloptól az évenkénti incidenciát 2003-ig. Az 1996-ban látható hirtelen incidencianövekedés egy felvilágosító kampány és szűrő jellegű vizsgálat eredménye.

RÖVIDÍTÉSEK

ALM: acrolentiginosus melanoma
 BOLD: bleomycin-oncovin-lomustin- dacarbazin
 CTLA-4 (cytotoxic-T-lymphocyte-associated antigen 4): citotoxikus T-sejtekhez kapcsolt antigén 4
 DN: dysplasticus naevus
 DTIC: dacarbazin
 IFN- α : interferon-alfa
 IL-2: interleukin-2
 IL-12: interleukin-12
 GM-CSF: granulocytá-macrophag kolóniastimuláló faktor
 LAK-sejtek (lymphokine activated killer cells): lymphokin aktiválta ölősejtek
 LM: lentigo maligna
 LMM: lentigo maligna melanoma
 MART-1 (melanoma antigen recognized by T cells): T-sejtek által felismert melanomaantigén
 MM: melanoma malignum
 NM: nodularis melanoma
 RLND (radical lymph node dissection): radikális tájéki nyirokcsomó-kiirtás
 SSM: felszínesen terjedő melanoma
 TILs (tumor-infiltrating lymphocytes): tumort infiltráló lymphocyták

Korábbi, 1995-ben megjelent közleményünkben már bemutattunk szegedi adatokat (5). A korai 80-as években öt és az elmúlt évtized elején észlelt kilenc új beteg helyett az ezredvégen 15–18 melanoma malignumot diagnosztizáltunk 100 000 lakosra vonatkoztatva Szegeden (1. ábra).

A látszólag hirtelen növekvő incidenciában részben az évente szervezett szűrő jellegű programok, az írott és elektronikus médiákban rendszeresen megjelenő ismeretterjesztő és felvilágosító műsorok eredményeként felismert nagyobb betegszámot jelezheti, azonban genetikai faktorok, megváltozott napozási szokásaink és a környezetszennyeződés is fontos szerepet játszhat az országos átlagnál gyakoribb előfordulásban.

Klinikánkon, amely Délkelet-Magyarországon bőrdaganatcentrumként is működik, az utóbbi 30 évben 1802 betegnél kórisméztünk szövettani vizsgálattal melanoma malignumot. A kezelt új betegek száma évről évre nőtt. Az irodalmi adatokkal megegyezően, a nők esetén mutatkozik gyakoribb előfordulás a mi adataink szerint is. A 777 férfi és 1025 nőbeteg átlagéletkora a festékséjtes bőrdaganat felismerésekor 53,6 év volt, amely szintén megegyezik az irodalmi átlaggal. Betegeink nagy része Szeged város, Csongrád, Békés és Bács-Kiskun megye területéről került klinikánkra.

Prognosztikai faktorok és kockázati tényezők

A melanoma malignum, agresszív viselkedése mellett, másik jellegzetes tulajdonsága, hogy rendkívül szeszélyes. Számos jól ismert prognosztikai faktor ellenére az adott egyénre vonatkozatható kórjósolat értéke azonban manapság is igen kicsi.

1. TÁBLÁZAT

A melanoma malignum patológiai TNM-osztályozása

„T” klasszifikáció	„N” klasszifikáció	„M” klasszifikáció
T1 ≤1,0 mm	N1 1 regionális nyirokcsomó a: mikrometasztázis* b: makrometasztázis**	M1 távoli cutan, subcutan nyirokcsomó-metasztázis
T2 1,01–2,0 mm	N2 2–3 regionális nyirokcsomó a: mikrometasztázis b: makrometasztázis c: intranzit/szatellita(k) metasztázis nyirokcsomó-érintettség nélkül	M2 tüdőmetasztázis
T3 2,01–4,0 mm		M3 egyéb belszeri metasztázis M1-M2+emelkedett LDH
T4 >4,0 mm		
a: ulceratio nélkül b: ulceratióval		N3 négynél több regionális nyirokcsomó/ N2c+nyirokcsomó-metasztázis
<i>T: primer tumor; N: nyirokcsomó-metasztázis; M: távoli metasztázis</i> <i>*Nem tapintható regionális nyirokcsomók esetén őrszemnyirokcsomó-biopsziával igazolt nyirokcsomóáttét.</i> <i>**Klinikailag észlelhető (tapintás, ultrahang) és szövettanilag is igazolt áttét.</i>		

2. TÁBLÁZAT

A melanoma malignum stádiumbeosztása (AJCC, UICC 2002)

I. stádium	II. stádium	III. stádium	IV. stádium
I.A T1a N0 M0	II.A T2b N0 M0 T3a N0 M0	III.A T1-4a N1a M0 T1-4a N2a M0	IV T1-4ab N1-3ac M1-3
I.B T1b N0 M0 T2a N0 M0	II.B T3b N0 M0 T4a N0 M0	III.B T1-4b N1a M0 T1-4b N2a M0 T1-4a N1b M0 T1-4a N2b M0 T1-4a N2c M0	
	II.C T4b N0 M0	III.C T1-4b N1b M0 T1-4b N2b M0 T1-4b N2c M0 bármely T N3 M0	
<i>T: primer tumor; N: nyirokcsomó-metasztázis; M: távoli metasztázis</i>			

Az utóbbi évek irodalmi adatai szerint a melanoma malignum kórlefolyását a primer tumor vastagságán és szöveti invázióján túl (6, 7), leginkább a regionális nyirokcsomók tumoros érintettsége határozza meg. A daganat felszínének kifeléelyesedése is kedvezőtlenebb kórjóslatra utal. Ezt tükrözi az új TNM (daganat-besorolási) rendszer is (8), amely a fekélyképződés fennállásakor azonos daganatvastagság mellett magasabb kockázati csoportba sorolja a beteget (1., 2. táblázat).

A melanoma malignum klinikai és szövettani típusa is befolyásolja a prognózist. Az idős emberek fénykárosodott bőrén, leggyakrabban az arcon előforduló úgynevezett lentigo maligna, amely csak a hámat érintő, in situ melanoma malignum, évtizedeken át lassú, horizontális növekedést mutat, és ezt követően válik csak invazív lentigo maligna melanomává, amelyet klinikailag az egyenetlenül pigmentált folton belül kialakuló csomós részlet jelez. A felszínesen terjedő melanoma prognózisa is kedvezőbb a horizontális növekedés miatt, mint a gyorsan áttétet adó, már a daganat keletkezésekor is a bőr rétegeiben függőleges terjedésű, úgynevezett nodularis melanoma. Szintén a

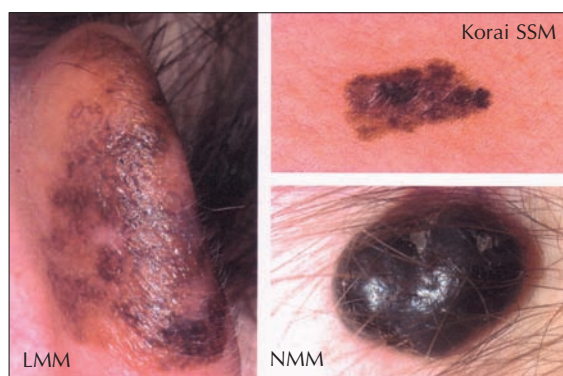
kedvezőtlen kimenetelű daganatok csoportját képezik a tenyéren-talpon és köröm alatt növekvő, úgynevezett acrolentiginosus melanomák. A nyálkahártyák festékes daganatai is általában rossz prognózisúak, mivel rejtett növekedésük miatt (kötőhártya, száj- és orrnyálkahártya, melléküregek, hüvely, végbél stb.) gyakran csak áttétük hívja fel rájuk a figyelmet. A pigmentet nem tartalmazó, úgynevezett amelanotikus melanoma elsősorban diagnosztikus nehézséget okoz, erre a típusú daganatra is az igen gyors növekedés és a kedvezőtlen kimenetel jellemző (2., 3. ábra). Az idősebb életkorban és a férfiakon jelentkező daganatok esetén szintén kedvezőtlenebb kórjóslattal kell számolnunk (9).

A hisztológiai leleten szereplő egyéb adatok, amelyek a daganat sejtípusára, a kísérő sejtes reakcióra, a regresszió szöveti jeleire (10) és a tumorsejtek osztódási aktivitására vonatkoznak, további fontos prognosztikai információt hordoznak a klinikai onkológus számára a későbbi kezelés meghatározásában.

A Queenslandben észlelt igen magas incidenciadatakhoz képest a dél-magyarországi adataink nem tűnnek olyan riasztónak, mint amennyire azok, ha az általunk kezelt betegek prognosztikai faktorait értékel-

2. ÁBRA

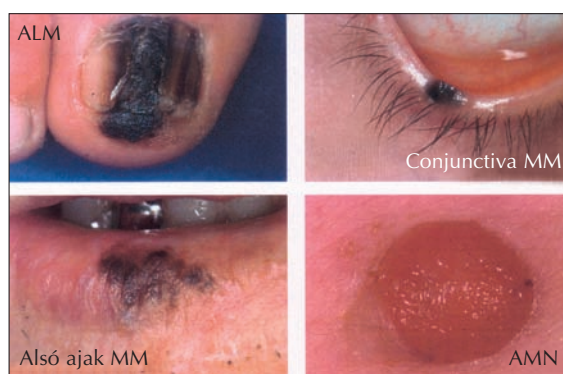
A melanoma malignum variánsainak jellegzetes klinikai képe



LMM: lentigo maligna melanoma; SSM: korai felszínesen terjedő melanoma; NMM: nodularis melanoma

3. ÁBRA

A melanoma malignum ritkább klinikai formái



ALM: subungualis/acrolentiginosus melanoma; AMM: amelanotikus melanoma

jük. A betegek fele igen előrehaladott primer tumorral vagy nyirokcsomó-, illetve távoli áttétellel került felismerésre (4–6. ábra). A férfi betegek csoportjában dominált a rossz prognózzal járó, törzsi lokalizációjú és nodularis szövettani típusú primer melanoma malignum, míg a nők esetében gyakrabban fordult elő a kedvezőbb kórlefordulású, végtagi elhelyezkedésű és a felületesen terjedő hisztológiai csoportba sorolható melanoma malignum.

Jól ismert, hogy a világos hajú, fehér bőrű, szeplős, fényérzékeny, világos szemű egyének esetében a melanoma malignum kockázata az átlagpopulációhoz képest jelentősen nagyobb. Az utóbbi időben ismerték fel, hogy a melanocortin-1 receptor veleszületett mutációi kapcsolódnak a világos bőrű, vörös, fényérzékeny fenotípushoz, ez egyben a melanoma malignumra való fokozott hajlammal is jár (11). Ugyancsak jól ismert a fokozott kockázat a nagyszámú festékes anyajegy, illetve a multiplex dysplastikus naevust hordozó egyéneknél is (7. ábra) (12, 13). Előzetes melanoma ma-

lignum körülbelül tízszeres kockázatot jelent a második melanoma malignum megjelenésére a diagnózist követő első két évben (14). A visszatérő napfény-expozíció, a napágyak használata és elsősorban a gyermekkorban elszenvedett napégések kóroki szerepe is jelentős (15–21). A mostanában divatos önbarnító krémek azonban nem jelentenek kockázatot, mivel azok csak a felhám elszíneződését hozzák létre, és ez nem áll kapcsolatban sem a melanintermelődéssel, sem a melanocytákkal. Így az ilyen krémekkel előidézett barnaságot tekinthetjük csupán orvosi szempontból „egészségesnek”.

Számos alkalommal merül fel az a kérdés, hogy egy anyajegy mechanikai sérülése jelent-e kockázatot a malignus elfajulásra? Megfelelő szintű evidencia nincs az erre vonatkozó irodalmi adatokban. A legtöbb publikációban elsősorban az „arteficiális” sérülések (például lézerrel kezelt veleszületett anyajegyekben, elektrokauterrel eltávolított anyajegyek talaján kialakult melanoma stb.) utáni malignus transzformációról számolnak be. A klinikai gyakorlatban is számos anekdotikus adat van arról, hogy például a lábszáron lévő anyajegyből kakascsapás után alakult ki a festékes daganat, vagy lószőrrel lekötött anyajegy(?) után észleltünk ismeretlen primer tumor mellett létrejött metasztatikus nyirokcsomót. Mindezek felvetik a trauma szerepét az anyajegyek malignus transzformációjában, azonban nem jelentik azt, hogy minden olyan közönséges anyajegy el kell távolítani, amelyet bármiféle apró sérülés ér.

Familiáris melanoma malignum létrejöttében elsősorban genetikai tényezők feltételezhetők. A CDKN2A és CDK4 gén mutációja több, melanoma malignumban szenvedő család esetén kimutatható, azonban az esetek több mint felében jelenleg még nem ismert a génhiba (22–25).

A kockázati csoportok felismerése és rendszeres követése a melanoma malignum okozta mortalitás javítása szempontjából alapvető fontosságú feladat.

Klinikai diagnózis

A melanoma malignumot utánzó számos kórkép miatt nagy a klinikai diagnosztikus tévedés lehetősége, még gyakorlott bőrgyógyászcsoporthoz is elérheti a 15–20%-ot. A hibás diagnózistól való félelem az oka, hogy számtalanszor feleslegesen távolítunk el jóindulatú bőrelváltozásokat, amely jelentős többletköltséget jelent a társadalombiztosításnak, nem beszélve a beteget terhelő morbiditásról. A gyanús anyajegyek felismerésében a háziorvosoknak, gyermekgyógyászoknak és a társszakmáknak van fontos szerepük, míg a bőrdaganatok kimetszésének indikációjában és a melanoma kórismézésében a bőronkológiában jártas bőrgyógyász szakorvosoknak kell felelősséggel dönteniük.

A melanoma malignum gyanúja merül fel minden olyan festékes elváltozásnál, amely a bőrön hirtelen, *de novo* alakul ki, vagy egy korábban meglévő színes anyajegy külleme megváltozik. A színbeli eltérés, a felszíni

hámlás, nedvedzés, vérzés jelentkezése vagy fekély kialakulása, az elváltozás hirtelen növekedése, esetleg viszketés és gyulladásoz jelek hívhatják fel a figyelmet a rosszindulatú elfajulásra.

A festékes elváltozások elkülönítő kóriszmérésében igen hasznos és nagy segítséget jelent minden gyakorló orvos számára az úgynevezett „ABCDE szabály” alkalmazása, amelyben az

- az „A” a tumor kétirányú aszimmetriáját,
- a „B” (border=szél) a szélek szabálytalanságát,
- a „C” (color): az elváltozás sokszínűségét (fehér, szürke, barna, fekete, vörösesbarna, vörös),
- a „D” a fél cm-nél nagyobb átmérőt,
- az „E” korábban lapos bőrelváltozás kiemelkedését (elevatio) jelenti.

Természetesen ez nem azzal egyenlő, hogy minden elődomborodó anyajegy gyanús, mivel a legtöbb közös anyajegy (intradermalis naevusok, jóindulatú kötőszöveti elváltozások stb.) a bőr szintjéből előemelkedő. Fontos a változás, a vertikális növekedés észlelése, mint gyanújel. Az esetek nagy részében a melanoma malignum a felsorolt jellegzetességeket hordozza, így laikusok számára is fontos a felsorolt figyelmeztető jelek megismerése.

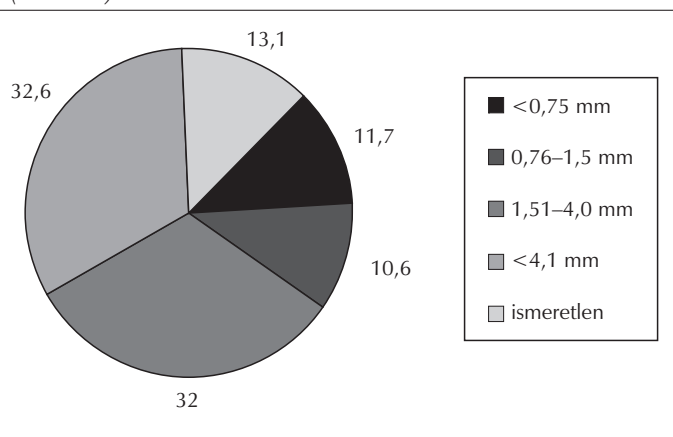
A klinikailag diagnosztikus nehézséget jelentő tumorok esetén értékes kiegészítő információt ad a bőrgyógyásznak a pigmentstruktúra részletesebb tanulmányozására szolgáló dermatoszkóp használata. Segítségével a melanoma malignumtól jól elkülöníthetők a szabad szemmel esetenként ijesztő küllemű, fekete színű seborrheoás keratosisok, jóindulatú ér eredetű anyajegyek és a pigmentált basaliomák. Az eszköz segítségével az anyajegyekben létrejött részleges elfajulás jelei is könnyebben észrevehetőek. A technika fejlődésével lehetővé vált a dermatoszkópos kép részletesebb tanulmányozására szolgáló epiluminescens mikroszkópia alkalmazása, a dermatoszkópos kép digitális képrögzítése és a látottak komputeres értékelése is (8., 9. ábra). A felsorolt modern eljárásokkal korszerűen végezhető a megbízható diagnosztika és a rizikócsoportok követéses vizsgálata, így kiküszöbölhetővé válik számos indokolatlan és kozmetikailag zavaró heggel gyógyuló sebészi kimetszés is.

A primer melanoma malignum sebészi kezelése

A melanoma malignum kezelése alapvetően sebészi, a klinikai gyanút a kórszövettani vizsgálat erősíti meg vagy zárja ki. Prognózisa és a követendő terápiás elv helyes megválasztása céljából ismernünk kell a daganat vastagságát (6), a tumorsejtek mélységi terjedését (7), a kifehélyesedést és a tájéki nyirokcsomók kórszövettani vizsgálatának eredményét (1., 2. táblázat). Ezen adatok alapján alakítható ki a beteg kockázati besorolása (26). Ezek a prognosztikai adatok csak a szélességében és mélységében egyaránt ép biztonsági zónával eltávolított, egy darabban kiemelt tumor esetén állapíthatók meg, ezért ha felmerül a melanoma malignum

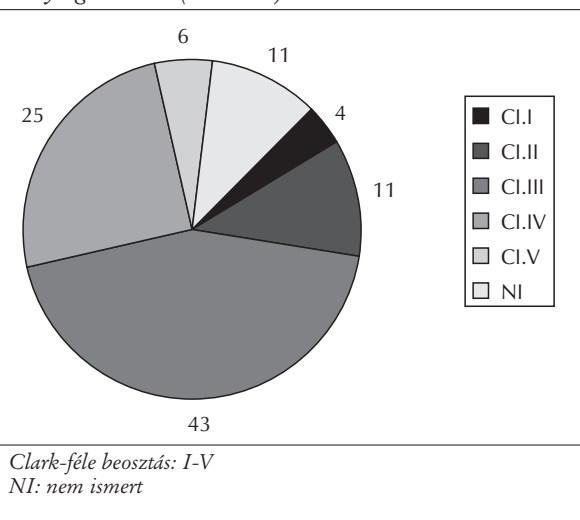
4. ÁBRA

A melanomás esetek megoszlása (%) a tumor vastagsága szerint (n=1802)



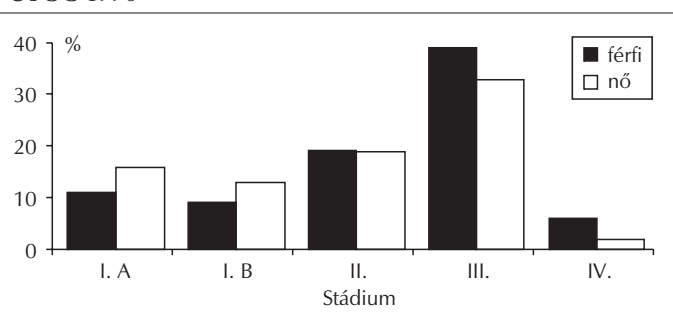
5. ÁBRA

A melanomás betegek megoszlása (%) a tumorinvázió mélysége szerint (n=1802)



6. ÁBRA

A melanomás betegek stádium szerinti megoszlása (n=1802), UICC 1996



gyanúja, kerülni kell a mintavételt és a részleges kimetszést. Csak akkor megengedett az előzetes szövettani vizsgálatra a mintavétel, ha a daganat helye miatt a teljes eltávolítás csak csonkító jellegű műtéttel lehetséges. Tekintettel arra, hogy a bőrdaganatok, így a melanoma

7. ÁBRA

Az atípusos anyajegy és a *dysplasticus naevus* szindróma jellegzetes klinikai képe



malignum esetén is az első beavatkozás meghatározza a beteg sorsát, így fontosnak tartjuk hangsúlyozni, hogy bőrgyógyászati vélemény nélkül a bőrről bármiféle eltávolítás eltávolítása szakmailag kifogásolható.

Számos vita alapját képezi azonban, hogy milyen módon operáljuk a melanoma malignumot. Irodalmi adatok a korábbi széles kimetszések létjogosultságát megkérdőjelezzik. A retrospektív vizsgálatok igazolták, hogy az *in situ*, azaz csak a hámot érintő folyamatoknál megengedett a 0,5 cm, az 1 mm alatti invazív tumo-

rok esetén az 1 cm, az 1–2 mm közötti elváltozásoknál az anatómiai lokalizációtól függően 1–2 cm, míg az ennél vastagabb tumoroknál is elegendőnek bizonyult a 2 cm-es biztonsági zóna alkalmazása (27).

A klinikailag kérdéses esetekben, a diagnosztikus célból, helyi érzéstelenítésben 5 mm-es biztonsági zónával végzett *in toto* kimetszést több munkacsoport megengedhetőnek tartja, az ilyen módon végzett eltávolítás nem kedvezőtlenebb a prognózis szempontjából, mint a széles udvarral végzett azonnali kimetszés (28–30). Amennyiben a tumor vastagsága szükségessé teszi, négy héten belül, a szövettani méretek figyelembevételével kiterjeszhető a biztonsági szegély.

Klinikánkon alkalmazott általános elvünk, hogy a részletes kivizsgálást (mellkasröntgen, hasi, kismedencei és nyirokcsomó-ultrahang, csontszcintigráfia, koponya-CT, szemészet) követően, bőrgyógyász, patológus, sebész, onkológus szakorvosokból álló „onkoteam” véleménye alapján történik a kezelés. Típusos képet mutató melanoma malignum esetén a klinikailag becsült tumorvastagság alapján határozzuk meg az irodalmi ajánlásoknak megfelelő 0,5–2 cm-es sebészi kimetszést, és lehetőleg primer varrattal vagy azonnali plasztikai megoldással (forgatott lebeny, interpozíciós lebeny, ritkán szabad, félvastag bőrtranszplantáció) pótoljuk a műtét során keletkező szövethiányt. A klinikailag kérdéses esetekben fél cm ép szegéllyel távolítjuk el a gyanús elváltozást, és a pontos szövettani paraméterek ismeretében döntünk a további onkológiai teendőkről.

Regionális nyirokcsomók sebészi ellátása

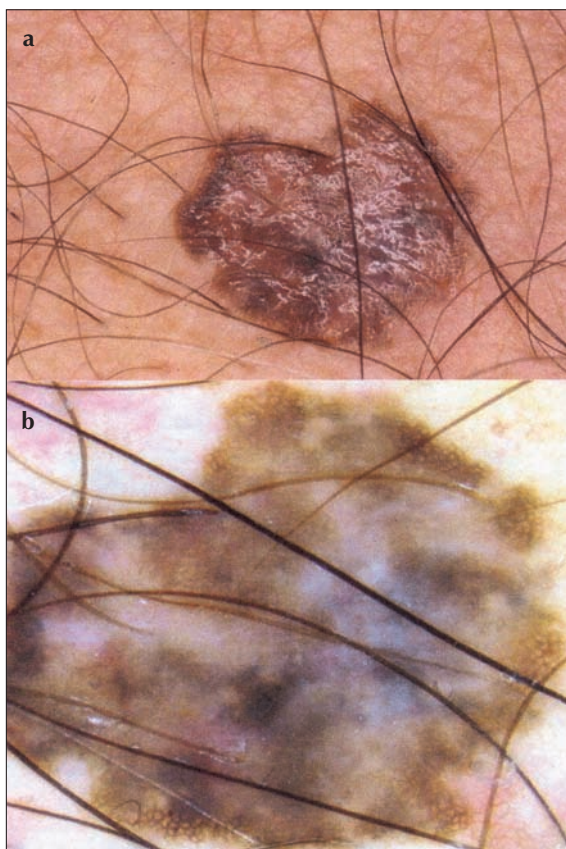
Tapintható, valamint ultrahangvizsgálattal, illetve aspirációs citológiával igazolt daganatos nyirokcsomók esetén radikális tájéki nyirokcsomó-kiirtás (radical lymphnode dissection, RLND) javasolt.

Évtizedek óta vitatott kérdés azonban a klinikailag negatív nyirokcsomók ellátása melanoma malignumban. A preventív, azaz a nem tapintható regionális nyirokcsomók kiirtása esetén számos alkalommal észlelt hisztológiai daganatmentesség, a műtéthez csatlakozó és az életminőséget jelentősen befolyásoló nyirokelfolyási szövődmények a beavatkozást ellenzők táborát erősítették (31). A Morton és munkatársai által ajánlott úgynevezett „sentinel”, vagy őrszemnyirokcsomómódszer (32) alkalmazásával vált lehetővé a szelektív, azaz a hisztológiailag igazolt mikrometasztázissal bíró esetekben elvégzett radikális nyirokcsomó-kiirtás, amely jelentős szemléletváltozást hozott a melanoma malignum sebészi kezelésében (32–34). A 2002-től érvényes új TNM szerint, az őrszemnyirokcsomó szövettani eredménye besorolási tényezővé lépett elő, azaz az őrszemnyirokcsomó hisztológiai eredményének ismerete a stádiummeghatározáshoz ma már elengedhetlenné vált (8, 35).

A módszer néhány éve hazánkban is több centrumban bevezetésre került. Klinikánkon 1999 óta rutineljára

8. ÁBRA

A korai, felszínesen terjedő melanoma (a) klinikai és (b) dermatoszkópos képe



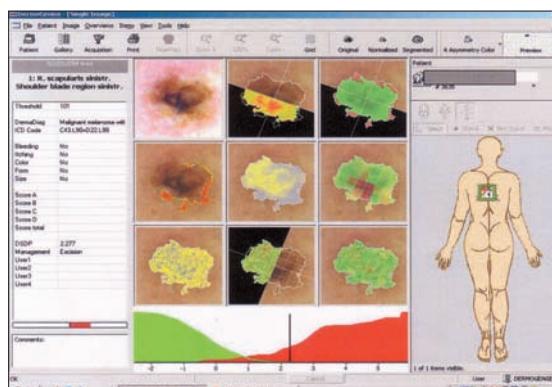
rásként alkalmazzuk az őrszemnyirokcsomó-technikát betegeink kezelésében. Előzetes dinamikus limfoszcintigráfiát követően, a primer tumor eltávolításával egy ülésben, patentkék festék és Tc99 izotóppal jelzett kolloid együttes adásával, a műtét alatt gamma-szonda használatával történik az őrszemnyirokcsomó helyének meghatározása. Az eltávolított nyirokcsomó szövettani feldolgozását követően, ha ez pozitív eredményt hozott, úgynevezett szelektív tájéki nyirokcsomó-kiirtás a további terápiás gyakorlatunk. A fenti módszerrel szerzett klinikai tapasztalatainkról 2002-ben már beszámoltunk a *Lege Artis Medicinae*-ben (36).

Szövettani vizsgálat melanoma malignumban

A primer daganatoknál paraffinba ágyazott metszeten történik a rutin hisztológiai és immunhisztokémiai vizsgálat. A szövettanilag is problémát jelentő esetekben sorozatmetszetek készítése és immunhisztokémiai vizsgálatok (HMB-45, S-100, Melan-A stb.) adhatnak segítséget a korrekt szövettani diagnózis felállításában. Az őrszemnyirokcsomó hisztológiai vizsgálata is paraffinba ágyazott, sorozatmetszeten elvégzett hematoxilin-eozin festéssel és immunhisztokémia vizsgálatokkal (Melan A, S-100, HMB-45) történik.

9. ÁBRA

Korai melanoma malignum Rodenstock Dermogenius Ultra plusz készülékkel készített digitális dermatoszkópos képe és komputeres analízise



A komputer speciális program segítségével, standardizált digitális felvételeken végzi el nyolc különböző változó alapján (geometriai, színbeli, többféle strukturális aszimmetria és homogenitás) a kérdéses pigmentált elváltozás dignitásának értékelését. Ezek alapján alkot véleményt, amelyet számszerűen, score-értékben is kifejez, valamint bejelöli a rosszindulatúság gyanújának kockázatát egy skálán.

Prognózis, gyógyszeres kezelés

A bővülő onkológiai terápiás kellektár mellett a melanoma malignum sikeres kezelésének alapja ma is a tumor radikális sebészi eltávolítása. A korai, időben felismert daganatok viszonylag egyszerű sebészi beavatkozással 90%-ban gyógyíthatók, míg az előrehaladott elsődleges, illetve a már áttétet adó tumorok esetén a terápia várható eredménye jóval kedvezőtlenebb.

A klinikánkon az elmúlt 30 évben operált 1802 beteg közül jelenleg is él 941, 559 meghalt és 302 beteg sorsát nem ismerjük. A nyirokcsomó-érintettséggel nem járó, 4 mm-nél nem vastagabb primer tumorok esetén (UICC 1996. I.A, I.B, II. stádium) a betegek közel 90%-a még 10 év múlva is tünetmentesen él, míg a vastag tumorral, illetve áttétekkel (UICC 1997. III., IV. stádium) felfedezett betegeink túlélése sokkal rosszabb, a nyirokcsomó-áttétet bírók alig több mint fele, míg a belső szerveket érintő áttétes betegeink egy tizede érte meg az öt évet. Meghalt betegeink adatait vizsgálva, a tapintható nyirokcsomóval vagy távoli áttétet (UICC 1996. III, IV. stádium) diagnosztizált betegeink nagy részét a kezelés első három évében veszítettük el. Mindezen adatok megegyeznek az irodalomban közölt körlefoyással.

Nem egységes az álláspont azonban a melanoma malignum gyógyszeres kezelése tekintetében. A legtöbb közlemény szerint az immunterápia elsősorban a tünetmentes túlélést hosszabbítja meg, csupán az igen magas dózisban alkalmazott, a betegek számára számos mellékhatást kiváltó interferon-alfa2b (IFN α 2b) terápia esetén mutatkozott kedvező hatás a teljes túlélést illetően (37–40).

Vitatott a dozírozás mellett a kezelés időtartama is. Jelenlegi álláspontunk szerint klinikánkon a közepes és nagy kockázatú elsődleges melanoma malignum esetén – nyirokcsomó-érintettség nélkül is – az életkortól és általános állapottól függően alacsony dóziszú, egy-másfél évig tartó IFN α adjuváns kezelést javasolunk (heti 3 \times 3 M.I.U subcutan).

A nyirokcsomók hisztológiai pozitivitása esetén, amennyiben a beteg általános állapota és a társbetegségek megengedik, adjuváns (immun-, kemo-, sugárterápia) kezelést kap a beteg. A munkaképes korú, fiatalabb egyéneknél az őrszemnyirokcsomókban észlelt daganat, azaz egy nyirokcsomó érintettsége esetén választjuk az IFN α -kezelést, és a dózist az egyéni toleranciától függően állítjuk be (heti 3 \times 4,5–10 M.I.U. subcutan). Az immunterápiával szerzett tapasztalataink még nagyon frissek és nem elegendő betegre vonatkoznak ahhoz, hogy a korábban rutinszerűen alkalmazott kemoterápiával összehasonlító elemzésre alkalmassak legyenek.

Nagy kiterjedésű és több nyirokcsomót érintő metastázisok fennállásakor ma is a DTIC (dacarbazin) monoterápiát részesítjük előnyben. A nyirokcsomó tokját is áttörő, a környező zsírszövetet beszűrő daganatoknál sugárkezeléssel is kiegészítjük a kemoterápiát. Távoli egygócú áttétek kezelésében is elsősorban a sebészi eltávolítást helyezzük előtérbe, amelyet kombinált kemoterápiával (például BOLD, DTIC-Cisplatin, DTIC-interferon-alfa, Fotemustine-DTIC) egészítünk ki.

Előrehaladott, többszörös távoli áttétek esetén a fenti kemoterápiás kezeléseket mellett vagy tüneti terápiaként a többszörös, illetve a primer tumor és a tájéki nyirokcsomó közti bőrterületen előforduló úgynevezett in transit bőráttek esetén gyorsított elektronbesugárzást, krioterápiát vagy szén-dioxid lézerroncsolást végzünk.

Végtagi lokalizációjú, belső szervi áttétképződéssel nem járó többszörös bőrátteknél szelektív intraarterialis kemoterápiával, kemoperfúziós kezeléssel érhető el tartósabb tünetmentesség. A nem operálható, többgócú májáttek esetén szelektív intraarterialis kemoterápiával a betegek szintén eredményesebben kezelhetők. Az agyi áttétek kezelése speciális feltételeket igényel. Az egygócú áttétek idegsebészi kezelése sugár- és kemoterápiával kombinálva átmenetileg számos melanómás betegnél sikeres, azonban a sugársebeszet (gamma-kés) szerepe egyre inkább meghatározó az agyi metastázisok kezelésében, amelynek hazánkban hátrált szab a módszer korlátozott elérhetősége. Emiatt leggyakrabban az ilyen betegeknek csak a sokkal kevésbé hatékony, teljes koponyabesugárzásra kerülhet sor.

A citokinek közül az IFN- α mellett az interleukin-2-t (IL-2) (41, 42) alkalmazzák a melanoma malignum kezelésében. Magyarországon az IL-2 a melanoma malignum kezelésében már törzskönyvezett szer, amelyet eddig egyedi méltányosság alapján, csak válogatott esetekben lehetett adni, emiatt e téren kevés tapasztalattal rendelkezünk. Szintén nincs tapasztalatunk a különböző vakcinák alkalmazásával sem. Számos munkacsoport

autológ vagy allogén melanoma malignum sejteket (43), illetve azok lizátumát, úgynevezett melanoma-asszociált antigéneket (44–46), antigénprezentáló dendritikus sejteket (47, 48), valamint aktivált ölsejteket (lymphokine activated killer, LAK sejtek) és a tumorkat infiltráló lymphocytákat (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs) vagy hősokefehérje alapú vakcinákat (49) használnak az aktív immunizáláshoz (50). Egyéb immunadjuvánsok alkalmazását is vizsgálják, így például az IL-12 (51), a GM-CSF és az anti-CTLA 4 (52) antitest hatását. Különböző génterápiás módszerek, mint az Allovectin 7 (53) és a GM-CSF tumorba injektálása, valamint a többi fenti terápiás modalitás is világszerte klinikai vizsgálat alatt áll. Az utóbbi években, a melanoma malignum biológiai jellegzetességeinek jobb megismerése világított rá, hogy sok tumor a kemoterápia által indukált programozott sejthalál (apoptózis) ellen igen erős védőgátat alakít ki. A kemoterápiák kombinálása a fenti kémiai mechanizmusokat befolyásoló úgynevezett demetilálószerekkel, antiszenz Bcl-2 oligonukleotidokkal és RAF-gátlókkal, kedvező kezdeti klinikai tapasztalatokat mutat (54–56).

Gondozás

A daganatos betegek gondozása fontos és időigényes része az onkológiai ellátásnak. Tekintettel arra, hogy az áttétképződés a követés első három évében a leggyakribb, ebben a periódusban a fokozott kockázatú betegeknek negyedévente szükséges az ellenőrzés, majd az ötödik évig félévente, később évente elegendő a kontrollvizsgálat. Panaszmentes betegnél a fizikális vizsgálat mellett legalább félévente, majd öt év után évente, szűrő jellegű hasi és nyirokcsomó-ultrahang, mellkasröntgen, valamint panaszok jelentkezésekor egyéb, célzott vizsgálatok (CT, MR, izotópdiaagnosztika, aspirációs citológia) végzése is indokolt (57).

Az eszközös szűrővizsgálatok nemcsak az áttétek korai felismerését eredményezik, hanem elengedhetetlenül fontosak a második rosszindulatú daganat és egyéb társbetegségek korai diagnosztizálásában is. A követés során a laktát-dehidrogenáz enzim (LDH) rendszeres ellenőrzése szükséges, mivel ez az új TNM-besorolás egyik alapját képező adat. Az S-100b protein (58) meghatározását és a molekuláris biológiai módszereket (MART-1, tirozináz-PCR) is elsősorban a klinikai kutatásokban alkalmazzuk.

Következtetések

A klinikánkon az elmúlt 30 évben kezelt betegek közel kétharmadát előrehaladott, nagy kockázatú melanómával diagnosztizáltuk. Bár a „melanoma malignum a saját tintájával írja az üzenetét a bőrre”, mégis idealisztikusnak tűnik *Ackermann* amerikai bőr-szövettanász professzor véleménye, aki szerint ma a világon egyetlen embernek sem volna szabad melanoma malignumban meghalnia. Elgondolkodtató adat azonban, hogy Ma-

gyarországon a halálloki statisztika szerint (Országos Statisztikai Hivatal) évente átlagosan 300–360 beteget veszünk el áttétes melanoma malignum miatt. Az elkésztő eredmények elsősorban nem az orvosi kezelés hiányosságából adódnak, hanem abból, hogy a betegek nagy része igen későn fordul bajával orvoshoz. Laikusoktól, elvéve még orvosoktól is, többször hallható az a régi téves beidegződés, hogy a festékes anyajegyekhez nem szabad hozzányúlni. Az elektronikus médiákban és írott sajtóban történő rendszeres felvilágosítással, szűrővizsgálatok szervezésével, a rizikócso-

portok felderítésével és gondozásával, a házi orvosok, a társszakmák és az egészségügyi szakszemélyzet folyamatos továbbképzésével ezek a veszélyes tévhitek eloszthatók, a melanoma malignum korai stádiumban való felismerése jelentősen javítható. Nem elhanyagolható gazdasági szempontból sem a diagnózis felállításának ideje, mivel az utókezelést nem igénylő, jó prognózisú korai daganatok esetén a sebészi kezelés költsége töredéke annak, mint amit az előrehaladott daganatok esetén a kevés eredménnyel kecsegtető és rendkívül drága kemo- és/vagy immunterápiára költünk.

IRODALOM

- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50:7-33.
- Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW. The incidence of malignant melanoma in the United States: issues as we approach the 21st century. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:839-47.
- Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8-29.
- Gaudi I, Kasler M. Melanomás megbetegedések a Rákregiszter alapján. *Magy Onkol* 2003;47:13-7.
- Oláh J, Korom I, Dobozy A. A melanoma malignum klinikuma és kezelése. *Lege Artis Medicinae* 1995;5:412-6.
- Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902-8.
- Clark WHJ, From L, Bernardino EA, et al. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969;29:705-27.
- Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19:3635-48.
- Gamel JW, George SL, Edwards MJ, et al. The long-term clinical course of patients with cutaneous melanoma. *Cancer* 2002;95:1286-93.
- Barnhill RL, Mihm MCJ, Ceballos PI. Angiogenesis and regressing cutaneous malignant melanoma. *Lancet* 1992;339:991-2.
- Bliss JM, Ford D, Swerdlow AJ, et al. Risk of cutaneous melanoma associated with pigmentation characteristics and freckling: systematic overview of 10 case-control studies. The International Melanoma Analysis Group (IMAGE). *Int J Cancer* 1995;62:367-76.
- Greene MH, Sanders RJ, Chu FC, et al. The familial occurrence of cutaneous melanoma, intraocular melanoma, and the dysplastic nevus syndrome. *Am J Ophthalmol* 1983;96:238-45.
- Hammer H, Tóth-Molnár E, Oláh J, et al. Cutaneous dysplastic naevi: risk factor for uveal melanoma. *Lancet* 1995;346:255-6.
- Goggins WB, Tsao H. A population-based analysis of risk factors for a second primary cutaneous melanoma among melanoma survivors. *Cancer* 2003;97:639-43.
- Elwood JM. Melanoma and ultraviolet radiation. *Clin Dermatol* 1992;10:41-50.
- Wang SQ, Setlow R, Berwick M, et al. Ultraviolet A and melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:837-46.
- Rhodes AR, Weinstock MA, Fitzpatrick TB, et al. Risk factors for cutaneous melanoma. A practical method of recognizing predisposed individuals. *JAMA* 1987;258:3146-54.
- Seykora J, Elder D. Dysplastic nevi and other risk markers for melanoma. *Semin Oncol* 1996;23:682-7.
- Mackie RM, Freudenberger T, Aitchison TC. Personal risk-factor chart for cutaneous melanoma. *Lancet* 1989;2:487-90.
- Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer* 1997;73:198-203.
- Tsao H, Sober AJ. Ultraviolet radiation and malignant melanoma. *Clin Dermatol* 1998;16:67-73.
- Haluska FG, Hodi FS. Molecular genetics of familial cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16:670-82.
- Halachmi S, Gilchrist BA. Update on genetic events in the pathogenesis of melanoma. *Curr Opin Oncol* 2001;13(2):129-36.
- Blackwood MA, Holmes R, Synnestvedt M, et al. Multiple primary melanoma revisited. *Cancer* 2002;94:2248-55.
- Bishop DT, Demenais F, Goldstein AM, et al. Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:894-903.
- Oláh J, Dobozy A. A melanoma malignum új TNM beosztása. *Bőrgyógy Vener Szle* 2002;78:49-50.
- Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 2004;351:998-1012.
- Reintgen D, Cruse CW, Atkins M. Cutaneous malignant melanoma. *Clin Dermatol* 2001;19:253-61.
- Szekeres E, Bertényi C, Korom I. Clinical characteristics of cutaneous melanoma in southeastern Hungary. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:761-5.
- McKenna DB, Lee RJ, Prescott RJ, et al. A retrospective observational study of primary cutaneous malignant melanoma patients treated with excision only compared with excision biopsy followed by wider local excision. *Br J Dermatol* 2004;150:523-30.
- Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, et al. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme. *Lancet* 1998;351:793-6.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
- Cochran AJ, Balda BR, Starz H, et al. The Augsburg Consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. *Cancer* 2000;89:236-41.
- Carlson GW, Murray DR, Lyles RH, et al. The amount of metastatic melanoma in a sentinel lymph node: does it have prognostic significance? *Ann Surg Oncol* 2003;10:575-81.
- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-34.
- Oláh J, Gyulai R, Varga J, et al. Őrszemnyirokcsomó-biopsziával szerzett tapasztalataink melanoma malignumban. *Lege Artis Medicinae* 2001;11:536-41.
- Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14:7-17.
- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000;18:2444-58.
- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001;19:2370-80.
- Eggermont AM. Frontiers in adjuvant therapy in stage II-III melanoma. *Tumori* 2001;87:S60-S63.
- Atkins MB, Lotze MT, Sosman JA. Interleukin-2: clinical

- applications: melanoma. In: *DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Principles and practice of the biologic therapy of cancer. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2000. p. 50-73.*
42. Keilholz U, Conradt C, Legha SS, et al. Results of interleukin-2-based treatment in advanced melanoma: a case record-based analysis of 631 patients. *J Clin Oncol 1998;16:2921-9.*
 43. Soiffer R, Hodi FS, Haluska F, et al. Vaccination with irradiated, autologous melanoma cells engineered to secrete granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by adenoviral-mediated gene transfer augments antitumor immunity in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol 2003;21:3343-50.*
 44. Kirkwood JM, Lee S, Land S, et al. E1696: phase II trial of multi-epitope peptide vaccination for melanoma with MGT (MART-1(27-35), gp100 (209-217, 210M) and tyrosinase (368-376, 370D)) +/- IFN alfa-2b and GM-CSF – immunological and clinical results. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:709.*
 45. Bystryn JC, Zeleniuch-Jacquotte A, Oratz R, et al. Double-blind trial of a polyvalent, shed-antigen, melanoma vaccine. *Clin Cancer Res 2001;7:1882-7.*
 46. Livingston PO, Wong GY, Adluri S, et al. Improved survival in stage III melanoma patients with GM2 antibodies: a randomized trial of adjuvant vaccination with GM2 ganglioside. *J Clin Oncol 1994;12:1036-44.*
 47. Tsao H, Millman P, Linette GP, et al. Hypopigmentation associated with an adenovirus-mediated gp100/MART-1-transduced dendritic cell vaccine for metastatic melanoma. *Arch Dermatol 2002;138:799-802.*
 48. Nestle FO, Aljagic S, Gilliet M, et al. Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat Med 1998;4:328-32.*
 49. Parmiani G, Rivoltini L, Belli E, et al. Vaccination of metastatic melanoma patients with the autologous heat-shock protein peptide complex-96 (HSPPC-96: Oncophage) which contains melanoma peptides, results in a specific T-cell response and clinical response. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21:13a.*
 50. Ladányi A. A malignus melanoma immunoterápiájának lehetőségei. *Magy Onkol 2003;47:113-7.*
 51. Phase I trial of concurrent twice-weekly recombinant human interleukin-12 plus low-dose IL-2 in patients with melanoma or renal cell carcinoma. *J Clin Oncol 2003;21:2564-73.*
 52. Weber JS, Snively J, Sian S, et al. Phase I trial of antibody to CTLA-4 (MDX-010) with melanoma peptides/IFA for resected stages III/IV melanoma. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:710.*
 53. Bergen M, Chen R, Gonzalez R. Efficacy and safety of HLA-B7/beta-2 microglobulin plasmid DNA/lipid complex (AlloVectin-7) in patients with metastatic melanoma. *Expert Opin Biol Ther 2003;3:377-84.*
 54. Soengas MS, Capodieci P, Polsky D, et al. Inactivation of the apoptosis effector Apaf-1 in malignant melanoma. *Nature 2001;409:207-11.*
 55. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature 2002;417:949-54.*
 56. Wachek V, Losert D, Gunsberg P, et al. Small interfering RNA targeting bcl-2 sensitizes malignant melanoma. *Oligonucleotides 2003;13:393-400.*
 57. Gödény M, Kasler M. A képkötő vizsgálómódszerek alkalmazása daganatok esetében. Javaslat a képkötők alkalmazásához. *Magy Onkol 2004;48:167-90.*
 58. Bánfalvi T, Gergye M, Beczassy E, et al. Az S100B protein marker szerepe daganatokban és más kórképekben. *Magy Onkol 2004;48:71-4.*



HEPATITIS NAP Multidiszciplináris konferencia

Helyszín: METESZ székház (Budapest V. kerület, Kossuth Lajos tér)
Időpont: 2005. szeptember 30.

A programból:

10.00–12.00

Moderátor: Fehér János

A hepatitis vírushatás rizikótényezői – Telegdy László

A hepatitis C vírus-fertőzés patogenezise – Pár Alajos

A hepatitisvírus-fertőzés felismerése és klinikai megjelenése – Nemesánszky Elemér

12.00–13.00: Sajtótájékoztató.

13.00–15.00

A vírushepatitis extrahepaticus megjelenése – Szalay Ferenc

A krónikus C hepatitis korszerű kezelése – Fehér János

A hepatitis megbetegedés társadalmi terhe – Nagy István

15.00–16.00: Tesztvizsga.

Szervezők: a Májkutató Alapítvány, a Májbetegekért Alapítvány, a Májkutató és Gyógyító Alapítvány, az Alapítvány a Krónikus Májbetegségek Preveniójára, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Hepatológiai Szekciója és a Magyar Infektológiai Társaság, annak alkalmából, hogy a WHO október elsejét Hepatitisnapnak jelölte meg.

További információ: dr. Fehér János 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46. E-mail: feher@bel2.sote.hu