

Biológiai és célzott terápiák bőrpáthológiai vonatkozásai a mindennapi gyakorlatban *

Cutaneous pathological aspects of biological and targeted therapies in daily practice **

VARGA ERIKA DR.^{#1}, HORVÁTH ZSÓFIA DR.^{#2},
NÉMETH ISTVÁN BALÁZS DR.¹, KOROM IRMA DR.¹

SZTE Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika¹,
Toldy Ferenc Kórház és Rendelőintézet, I. Belgyógyászat Cegléd²

* A dolgozattal Kemény Lajos professzor urat 19. tanszékvezetői jubileumán köszöntjük

** On the occasion of 19-year chairmanship of Prof Lajos Kemény

ÖSSZEFOGLALÁS

A biológiai és célzott terápiák a legmodernebb kezelési lehetőségek számos bőrgyógyászati gyulladásos és daganatos betegségben, ugyanakkor adverz reakciókat okozhatnak, melyek között gyakoriak a bőrt érintő mellékhatások. Ezek sokszor elsőként jelentkeznek, így felhívhatják a figyelmet az egyéb szerveket érintő mellékhatásokra. A bőrelváltozások változatosak, magára a kiváltó szerre nem specifikusak. Létrejöhethen lichenoid reakció, maculopapulósus és psoriasiform dermatitis, autoimmun bőrbetegség, vitiligo, granulomatosus gyulladás. A szövettani diagnózishoz fontos, hogy a pathologus ismerje az alkalmazott terápiát és a kezelés által kiváltott lehetséges reakciókat. A szerzők bőrt érintő adverz reakciókat ismertetnek betegbemutatók segítségével.

Kulcsszavak:

biológiai és célzott terápia – adverz reakció –
bőrpáthológia

SUMMARY

Biological and targeted therapies are the most up-to-date treatment modalities in numerous inflammatory and neoplastic cutaneous diseases however they can induce adverse events. Among them skin adverse reactions are very frequent and can draw the attention to other organ's involvement. Skin symptoms are variable and not specific for the causative agent. Lichenoid and maculopapulous reactions, psoriasiform dermatitis, autoimmune skin disease, vitiligo and granulomatous reaction can all be developed. In order to establish the proper histological diagnosis pathologist should be aware of the treatment and the possible skin symptoms caused by it. Authors describe such cutaneous adverse reactions through case presentations.

Key words:

biological and targeted therapy –
adverse reactions – skin pathology

Rövidítések:

BP: bullosus pemphigoid
CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte antigen 4
DRESS: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
ICI: immune checkpoint inhibitor
IL: interleukin
JAK: Janus kináz
PD-1: programmed cell death 1
PD-L1: programmed cell death-ligand 1
SJS: Stevens-Johnson syndrome
TEN: toxicus epidermalis necrolysis
TNF- α : tumor necrosis factor- α

A biológiai és célzott terápiák megjelenése az orvosi gyakorlatban az utóbbi két évtizedben jelentős mértékben megváltoztatta számos kórkép kezelési elvét. Ma ezek a szerek tekinthetők a legmodernebb lehetőségnek sok krónikus gyulladásos betegség és daganat terápiajában, így számos terület, többek között a reumatológia, gasztroenterológia, onkológia mellett a bőrgyógyászatban is nagy hatékonysággal alkalmazhatók (1). A biológiai terápiák szelektív hatást fejtenek ki az adott molekuláris támadásponton, ezáltal a hagyományos gyógyszerekkel szemben hatékonyabban képesek modulálni az immunrendszert (2). Hatásmechanizmusai révén ugyanakkor részben várható, illetve megjósolható adverz reakciók (3) jelennek meg. A mellék-

hatások bármely szervrendszert érinthetik, de a bőr adverz reakciói különösen gyakoriak, a betegek akár 30-60%-ánál megjelenhetnek (5, 6). Tekintettel az immunmediált mellékhatások nagy számára és várható voltára, sok esetben már ajánlásokkal rendelkezünk ezek kezelését illetően.

A biológiai terápia esernyőjébe olyan nagy molsúlyú szerek tartoznak, melyek az aktivált immunsejtek vagy az általuk termelt mediátorok (pl. citokinek, immunglobulinok), jelátviteli útvonalak gátlásával fejtik ki a hatásukat (1, 3).

Bőrgyógyászati szempontból az első biológiai kezelések Magyarországon 2004-től a psoriasisban jelentek meg a TNF- α gátlókkal (infiximab, adalimumab, etanercept és cerolizumab). Ezt követően számos egyéb, citokinek és receptorait célzó kezelés elérhetővé vált. Ebbe a csoportba tartoznak az IL-gátlók: az IL-12/23-gátló ustekinumab, az IL-17A-gátló szekukinumab, ixekizumab, az IL-17A / IL-7F blokkoló bimekizumab, az IL-23-gátló guselkumab, rizankizumab és az IL-17 receptor gátló brodalumab (3, 6).

A gyulladásos bőrbetegségek közül hidradenitis suppuratívában a TNF- α gátló adalimumab, atópiás dermatitis kezelésében az IL-4R α ellenes dupilumab, továbbá krónikus spontán urticaria egyes eseteiben az IgE-ellenes omalizumab kezeléseket alkalmazzuk (6).

A bőrgyógyászati daganatos betegségek kezelésében ma a dermatoonkológiai terápia mindennapi részét képezi az immun-ellenőrzőpont gátló szerek (ICI). Ezek T-sejt által expresszált, immunválaszt gátló CTLA-4, PD-1 receptorok, vagy a tumorsejt által expresszált PD-L1 molekulák blokkolása révén stimulálják a T-sejt-mediált immunválaszt. Ilyen szerek a CTLA-4-gátló ipilimumab, a PD-1-gátló nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, és a PD-L1-gátló avelumab (6). Az első, FDA által engedélyezett ICI 2011-ben az ipilimumab volt (3).

A célzott terápiás szerek általában olyan kis molsúlyú vegyületek, amelyek a tumorok terjedésében és növekedésében szerepet játszó szignál utak egy-egy jól meghatározott elemére hatnak. A bőrgyógyászatban ma rutinszerűen alkalmazzuk melanoma malignum esetén a MAPK-gátlók közé tartozó BRAF- (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib), és MEK-inhibitorokat (trametinib, cobimetinib, binimetinib), valamint a basalioma terápiájában a Hedgehog-útvonal gátló vismodegibet (7).

Ugyancsak ebbe a csoportba tartoznak a manapság egyre szélesebb körben, tumoros és gyulladásos betegségekben egyaránt alkalmazott JAK gátlók, melyek a JAK-STAT jelátviteli út gátlásával az immunválaszra és a sejtnövekedésre hatnak (ruxolitinib, baricitinib, upadacitinib, tofacitinib). Ezek a szerek új terápiás lehetőségként jelentek meg a gyulladásos bőrbetegségek (alopecia areata, psoriasis, arthritis psoriatica, atópiás dermatitis, dermatomyositis, vitiligo) kezelésében (8).

Az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán az országban az elsők között alkalmaztuk a biológiai terápiákat, köztük először TNF- α gátló infiximab kezelést vezettünk be súlyos, terápiarezisztens psoriasisban szenvedő betegeknél (9,10). Ennek nyomán pedig ma az ilyen kezelések bővülő terápiás palettáján lévő valamennyi szer elérhető. Ugyanígy az onkológiában alkalmazható bioló-

giai és célzott kezelések is hozzáférhetővé váltak már a klinikai vizsgálatok során is (9-13).

Folyamatos részvétellel a klinikai vizsgálatokban, szakmai ajánlások elkészítésében, majd a törzskönyvezésre került új szerek rendszeres használatával olyan tapasztalatokkal rendelkezünk, ami a betegek számára a folyamatos, legmagasabb szintű, evidenciákon alapuló, egyénre szabott kezelést biztosítja.

Az utóbbi években, ahogyan a biológiai és célzott terápiák gyakoribbá válnak, egyre több bőrt érintő mellékhatással találkozunk a mindennapi klinikai gyakorlatban, és egyre több esetben történik szövettani mintavétel is.

A biológiai és célzott kezelések bőrgyógyászati mellékhatásai

A bőrön kialakult mellékhatások széles histopathológiai skálán mozognak, magára a kiváltó szerre nem specifikusak, illetve hasonló szövettani eltérések háttérben egyéb tényezők is állhatnak. Éppen ezért a pontos szövettani diagnosztikához egyrészt kiemelten fontos, hogy a pathologus tisztában legyen a betegnél alkalmazott biológiai/célzott terápiával, másrészt a pathologusnak ismernie kell az ezen szerek által kiváltott lehetséges reakciókat (14, 15).

A psoriasis miatt alkalmazott biológiai szerek, a TNF- α inhibitorok és IL-gátlók bőr mellékhatásai többféleképpen lehetnek: allergiás reakciók, bőrfertőzések, gyulladásos bőrbetegségek (urticaria, psoriasiform, eczematosus bőrreakciók, már meglévő psoriasis súlyosbodása, maculopapulosis, pustulosus exanthema), illetve egyéb bőrtünetek (pruritus, pigmentációs eltérések, acneiform eruptiok, alopecia stb.) (6, 16).

ICI kezelés mellett a bőrgyógyászati mellékhatások közül a leggyakoribbak a lichenoid reakciók, a maculopapulosis tünetek, valamint a pruritus. Előfordulhat psoriasiform dermatitis, súlyos bőrreakció (SJS, TEN), autoimmun bőrbetegség (pl. bullosus pemphigoid, gyógyszer indukálta lupus erythematosus, vasculitis), vitiligo, valamint granulomatosus gyulladás, sarcoid-szerű reakció is (4, 5, 17). Asdourian és munkatársai retrospektív tanulmányukban (18) 2902 ICI-vel kezelt beteg közül 628 esetben (21,6%) találtak cutan adverz reakciót, és ezeknek a betegeknek csaknem a felénél (49,7%) más szervekben is létrejött adverz reakció, leggyakrabban endokrinológiai és gastrointestinalis tünet.

BRAF-gátlók kapcsán aspecifikus bőrtünetek, fényérzékenység, kéz-láb syndroma, paronychia, alopecia, benignus és malignus hámproliferációk és melanocyter bőrlesiók, MEK-gátlók mellett papulopustulosus eruptiok, morbilliform kiütések, xerosis cutis, haj és köröm eltérések jelentkeznek (18). A kombinált BRAF-MEK-gátló és a csak önmagában alkalmazott BRAF-gátló kezelések mellékhatásait elemezve (19) a leggyakoribb mellékhatás az exanthema, mely a kezelt betegek 35%-ában jelentkezik, és igen változatos megjelenésű lehet. A BRAF-inhibitorok a MAPK-jelút paradox aktivációja révén a betegek 14-26%-ában a bőr precancerosus és malignus proliferatív

elváltozásait idézik elő. Létrejöhet hyperkeratoticus bőrlésio, keratoacanthoma, bőr papilloma vagy laphámrák is. Kombinált BRAF-MEK-gátló kezelés alkalmazásakor kisebb valószínűséggel alakul ki benignus vagy malignus hámproliferáció, fényérzékenység és kéz-láb syndroma, ugyanakkor az exanthema gyakorisága nagyobb. Sarcoid-szerű granulomatous gyulladás ehhez a kezeléshez is társulhat (6, 19, 20).

JAK gátló alkalmazása kapcsán malignus tumorok, súlyos infekciók és thrombosis előfordulhat, leírtak gastrointestinalis perforációt, hyperlipidaemiát és csökkent gyógyszer metabolizációt (8).

Esetismertetések

Az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika Szövet-tani Laboratóriumában az elmúlt 10 évben több mint 30 betegnél igazolódott szövettani vizsgálattal biológiai vagy célzott kezelések kapcsán kialakult bőrelváltozás. A betegek egy része valamilyen bőrgyógyászati betegség vagy daganat miatt kapott kezelést, míg mások nem bőr eredetű tumor vagy immunológiai és reumatológiai alapbetegség miatt részesültek kezelésben.

Ezek közül a betegek közül mutatunk be olyan bőrgyógyászati mellékhatásokat, ahol a szövettani vizsgálat típusos, vagy ritka, a biológiai/célzott terápiával összefüggésbe hozható adverz reakciót igazolt (6).

1. beteg

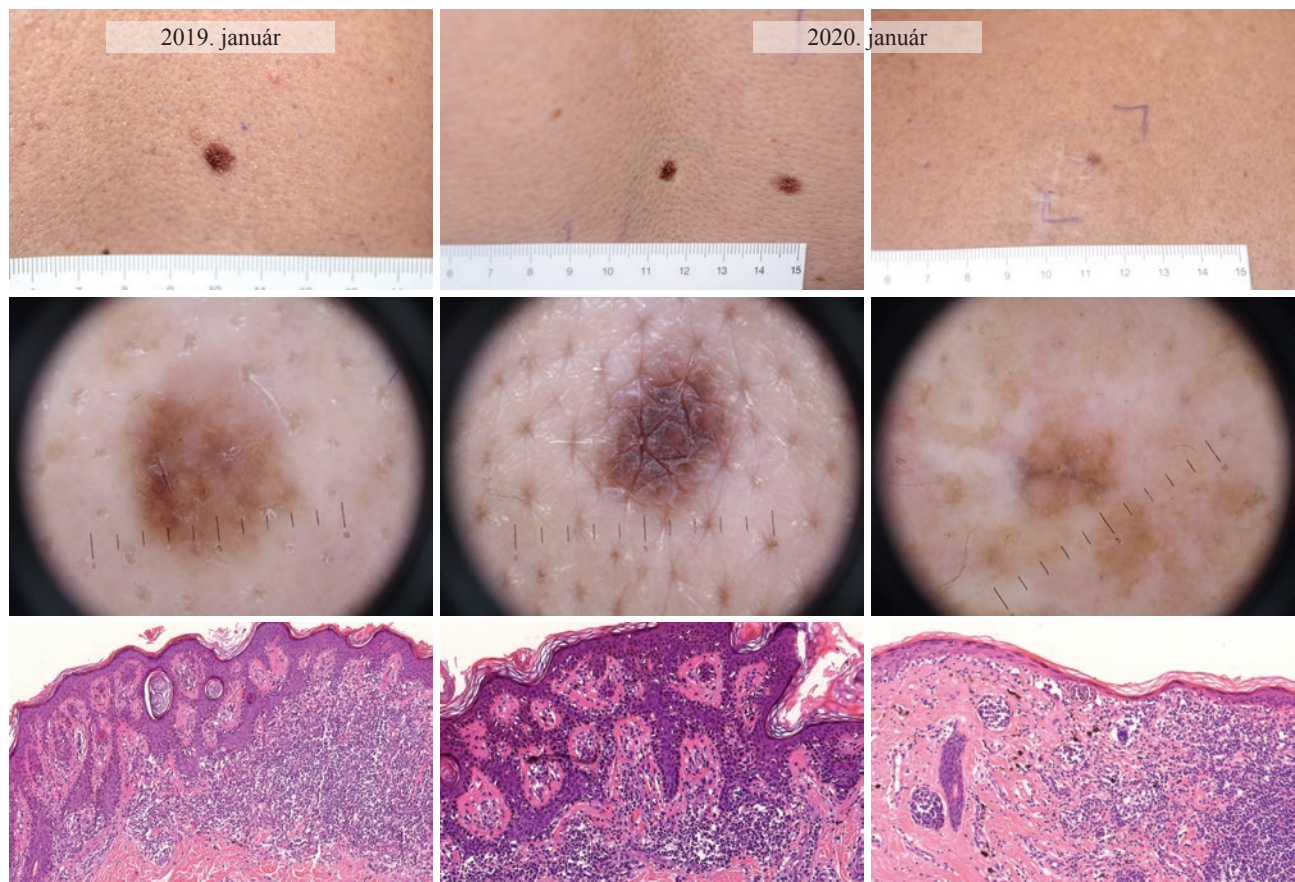
A 46 éves férfi beteg IV. stádiumú, BRAF-pozitív melanoma malignum miatt korábban kombinált BRAF-MEK-gátló kezelésben részesült, ezt követően nagy, axillaris metastaticus tumor sugárkezelése, majd sebészi eltávolítása történt, és pembrolizumab kezelés indult. Az 5. kezelés után a hát jobb oldalán klinikailag halo-naevusra utaló tünet alakult ki, melyet néhány hónappal később még két hasonló bőrelváltozás követett (1. ábra). Ezek eltávolításra kerültek, a szövettani vizsgálat mindhárom esetben igazolta a naevusokban létrejött halo-szerűen intenzív lymphocytás beszűrődést. A páciensnél az immunterápia folytatható volt.

2. beteg

A 63 éves, IV. stádiumú melanoma malignumban szenvedő nőbeteg immunterápiás kezelésben részesült PD-1-gátló pembrolizumabbal. Vitiligo alakult ki, és emellett a 21. kezelést követően jelentkeztek az alkarokon, kezeken lichenoid papulák és tenyéri-talpi hyperkeratosis. Punch biopsia történt, amely igazolta a lichenoid dermatitist (2. a, b ábra). Lokális kortikoszteroid és per os antihisztamin kezelés hatására a bőrtünetek fokozatosan regrediáltak. A páciensnél az immun checkpoint-gátló kezelés tovább folytatódott.

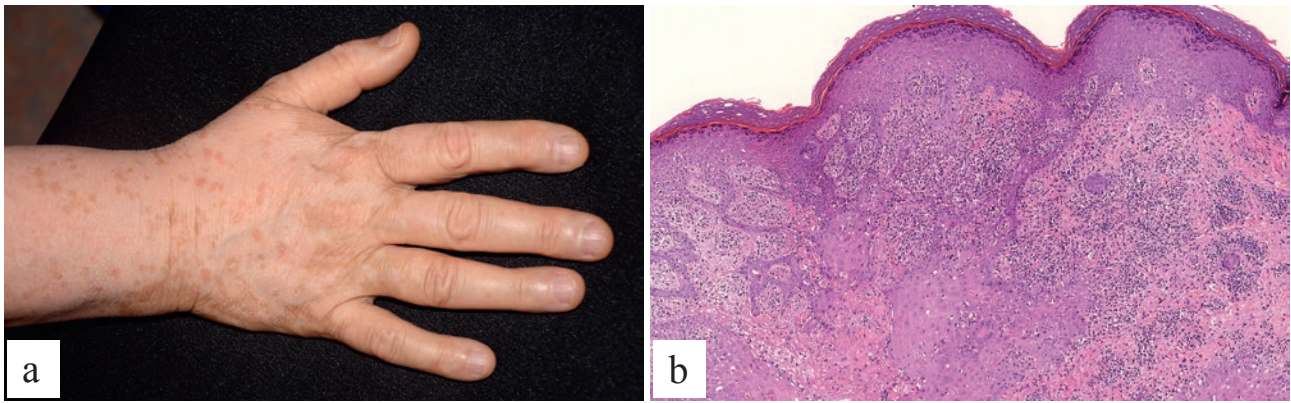
3. beteg

A 78 éves férfi betegnél III. stádiumú melanoma malignum miatt indult ICI terápia. A 13. pembrolizumab kezelést követően bőrén testszerte számos erosio, az axillában és a combokon



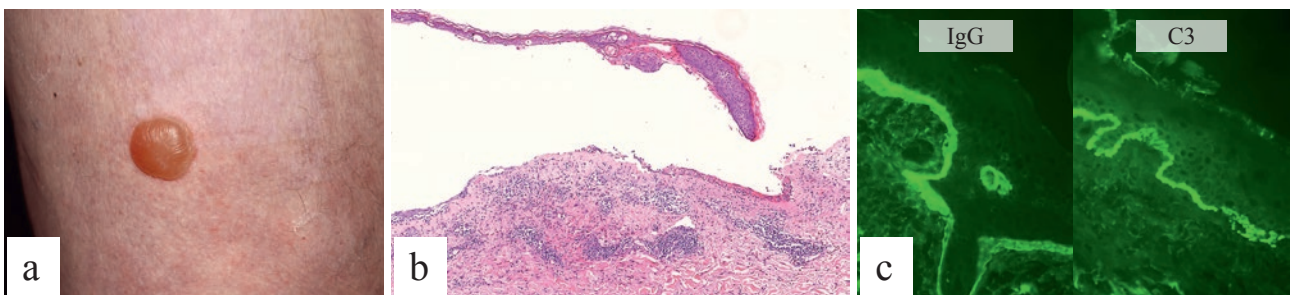
1. ábra

1. beteg. A változó naevusok klinikai (felső sor), dermatoscopos (középső sor) és szövettani (HE) képei (alsó sor). Látható a naevusok körüli világos udvar és a bennük létrejött halo-szerűen intenzív lymphocytás beszűrődés



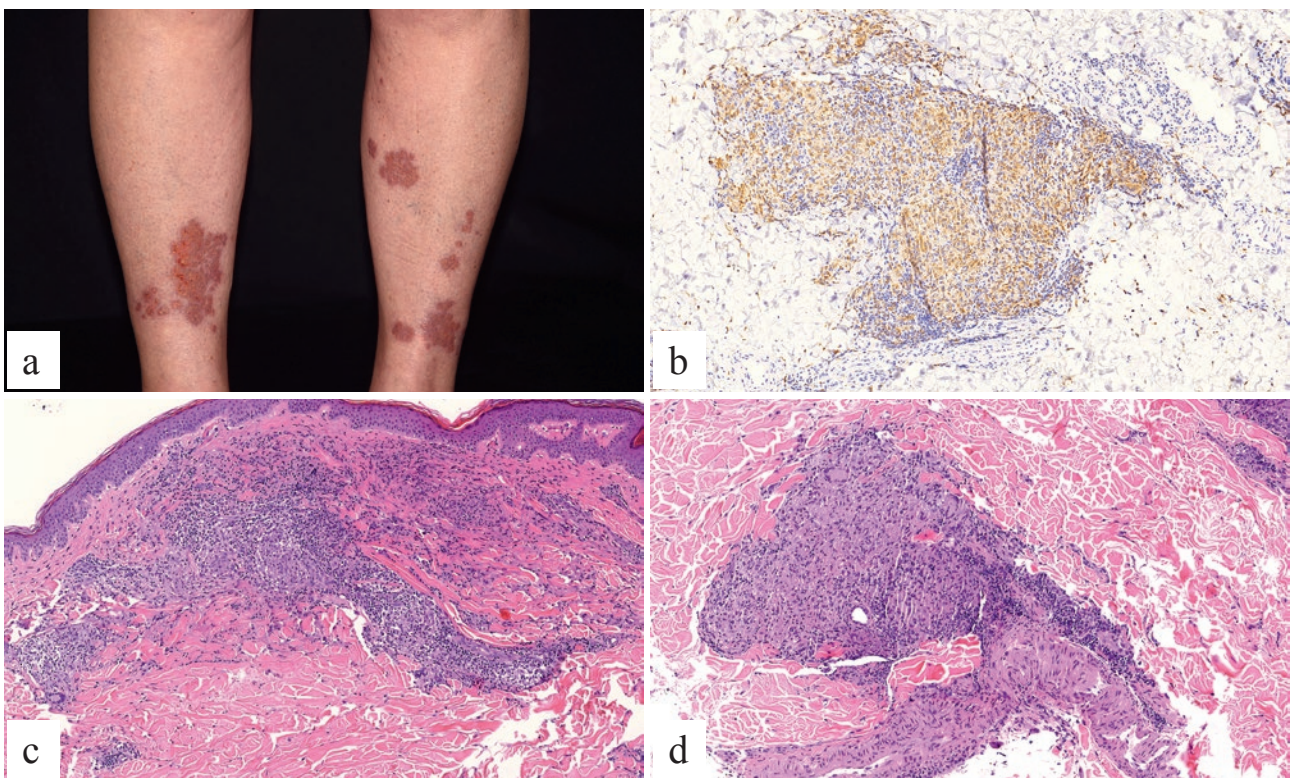
2. a, b ábra

2. beteg: Papulák és vitiligo a kézen. (a) Intenzív lichenoid beszűrődés a hyperplasiás hám alatt. HE (b)



3. a, b, c ábra

3. beteg. Bullosus pemphigoidnak megfelelő feszes falú bulla a combon. (a) Subepidermalis hólyagképződés a levált hólyagfedéllel, eosinophil granulocytákkal. HE (b) DIF: IgG-vel erősebb, C3-mal közepes fokú, lineáris basalis membrán pozitivitás (c)



4. a, b, c, d ábra

4. beteg. Infiltrált papulák és plakkok a lábszárakon. (a) Granulomatous gyulladás elszórta az irha teljes szélességében. HE (c, d), és CD68. (b)

egy-egy serosus bennékű, feszes falú bulla jelent meg. A bullosus pemphigoidnak (BP) megfelelő tünetek szövettani vizsgálata céljából mintavétel történt. A rutin szövettani kép és a DIF vizsgálat (3. a, b, c ábra) is megerősítette a BP csoportba tartozó bőrbetegség jelenlétét. Per os kortikoszteroid terápiára a bőrtünetek regrediáltak, az ICI kezelést felfüggesztettük.

4. beteg

A 60 éves nőbetegnél IIID stádiumú melanoma malignum miatt indult PD1 gátló (pembrolizumab) terápia. A bőrtünetek már az első kezelést követően jelentkeztek, majd progrediáltak. Lividvörös, gyrált szélű plakkok jelentek meg a mellkason, a lábszárakon, és elszórtan a törzsön. A szövettani vizsgálat sarcoid-like granulomatosus gyulladást igazolt a bőrben. (4. a, b, c, d ábra) Emellett a 4. kezelés után fokozódó jellegű éjszakai izzadás, nehézlégzés alakult ki, melynek hátterében pneumonitis igazolódott. Közben a korábban már ismert és kezelt autoimmun thyreoiditise is progrediált. Az ICI kezelést leállítottuk, per os szteroid kezelést kapott a beteg, melyre a bőrtünetek javultak. A továbbiakban azonban súlyos, szintén a kezeléssel összefüggésbe hozható, magas dózisu, elhúzódó szteroid terapiát igénylő autoimmun hepatitisze jelentkezett következményes osteoporosisal és csigolya compressioval. A beteg jelenleg aktív onkológiai terapiát vagy szteroid kezelést nem igényel, tumormentes, bőrtünetei nem aktívak, esetében rendszeres onkológiai gondozás, valamint reumatológiai és endokrinológiai gondozás, kezelés történik.

5. beteg

Az 51 éves férfi betegnél évtizedek óta fennálló, súlyos, terápiareszisztens atópiás dermatitis miatt indult IL-4R α gátló dupilumab

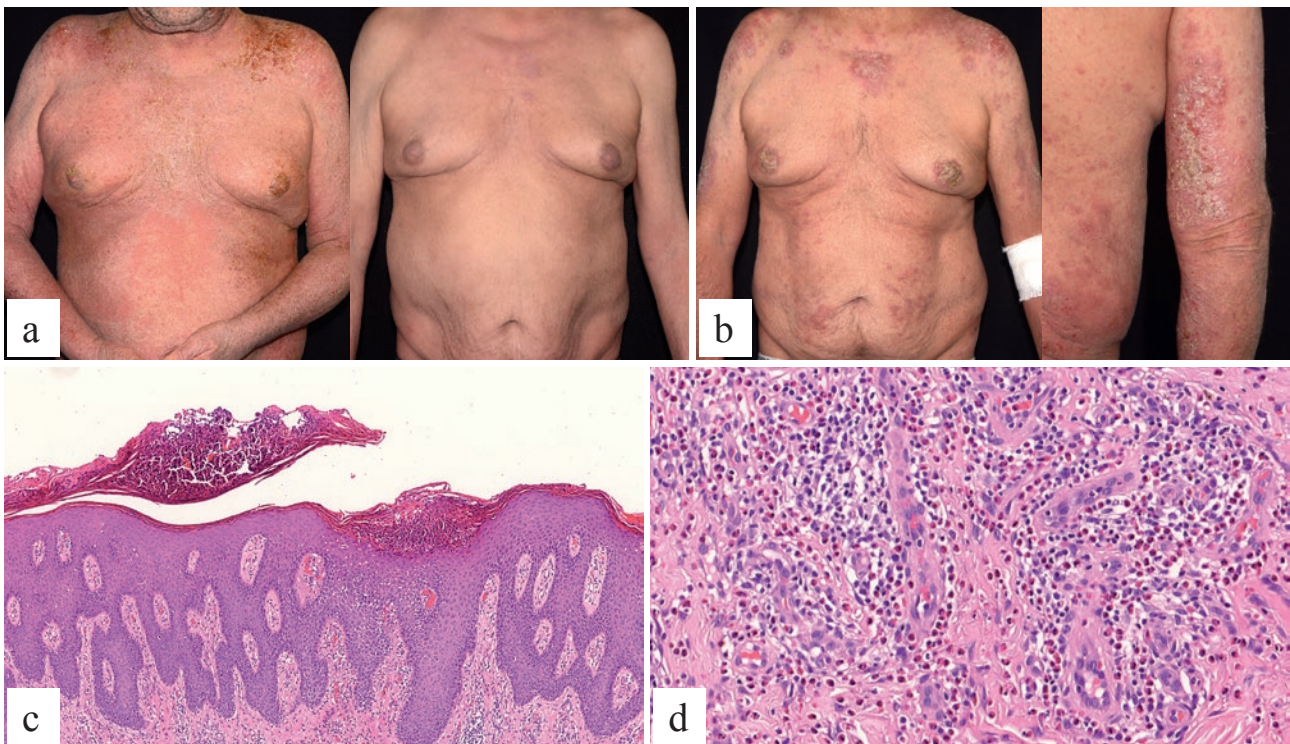
kezelés. Bőrtünetei kezdetben látványos javulást mutattak, betegsége egyensúlyba került (5. a ábra), azonban 5 hónappal a terápia megkezdése után psoriasisra emlékeztető bőrtünetek jelentkeztek (5. b. ábra). Biopsia történt, melynek szövettani képe psoriasiform dermatitist igazolt, szöveti eosinophiliával (5. c és d ábra). Kezdetben lokális kezelés elegendő volt, de az egyre gyakoribbá váló exacerbációk 10 hónap elteltével a dupilumab kezelés leállítását tették szükségessé.

6. beteg

A 46 éves, középsúlyos psoriasis vulgarisban szenvedő nőbeteg esetén immunterápiás kezelés indult IL-12/23-gátló usztekimumabbal. Az első injekció után néhány órával a bokáknál kezdődő, majd a teljes testfelszínre kiterjedő nagyelemű urticaria jelentkezett. A szövettani vizsgálat urticának megfelelő szöveti képet mutatott (6. a, b ábra). A gyógyszer kiváltó szerepét megerősítette a későbbiekben az usztekimumabbal végzett lymphocytá transzformációs teszt pozitivitása is. A kezelést leállítottuk, szisztémás kortikoszteroid és antihisztamin mellett a beteg tünetmentessé vált. Ezután a páciens TNF- α gátló etanercept kezelést kapott, amit 3 év múlva PUVA kezelés váltott fel.

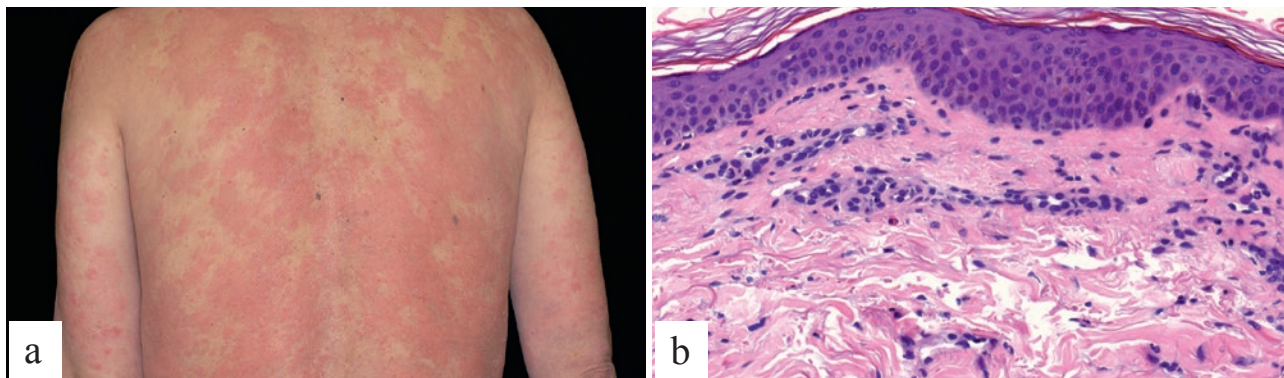
7. beteg

Az 57 éves férfi betegnél 26 év óta ismert spondylitis ankylopoetica (Bechterew-kór) miatt indult TNF- α gátló adalimumab kezeléssel. 6 hónap után kezdődtek bőrtünetei, melyek kezdetben testszerte elszórt papulák voltak, majd fokozatosan plakkok alakultak ki. A tünetek klinikailag psoriasiform megjelenést mutattak, felmerült az adalimumab kiváltó szerepe. Az elvégzett szö-



5. a, b, c, d ábra

5. beteg súlyos atópiás dermatitise és a dupilumab kezelés mellett kialakult tünetmentes állapot (a); Testszerte megjelenő új, erythemás alapú, hyperkeratotikus, hámló felszínű, psoriasiform plakkok (b); Psoriasiform dermatitis szöveti képe kifejezett eosinophiliával. HE (c, d).



6. a, b ábra

6. beteg. Kiterjedt, nagyelemű urticaria a hát bőrén (a) és a szövettani képen, kevés lymphocytával, egy eosinophil granulocytával. HE (b)



7. a, b, c ábra

7. beteg. Psoriasiform plakkok a lábfejen és a tenyereken (a, b). Pustulaképződéssel járó psoriasiform dermatitis a szövettani képen. HE (c)



8. a, b, c ábra

8. beteg. Pustulák, csomók és erythema a lábszáron (a), valamint palmaris pustulosis (b). Perifollicularis gyulladás, abscedáló folliculitis et perifolliculitis acuta in chronicának megfelelő szöveti kép. HE (c)

vettani vizsgálat igazolta a pustulaképződéssel járó psoriasiform dermatist. (7. a, b, c ábra) Mivel a helyi kezelés ellenére a bőrtünetek progressáltak, így az adalimumabot leváltották. A bőrtünetek a kezelés leállításával fokozatosan megszűntek, a beteg azóta más, bár változatlanul TNF- α gátló biológiai kezelésben (etanercept, majd golimumab) részesül bőrtünetek nélkül.

8. beteg

A 27 éves nőbetegnél Crohn betegség miatt indult TNF- α gátló kezelés. Emellett a hajás fejbőrön papulák, tenyéri-talpi pustulosis, majd a lábszárakon részben pustulák, részben csomók, illetve vasculitisnek tűnő bőrtünetei alakultak ki. A szövettani mintavétel a lábszárról történt. DIF vizsgálattal közepes fokú vasculitisre utaló jelek látszottak C3-mal, kisebb mértékben IgM-mel és IgA-val. A szövettan mérsékelt fokú, vegyes lobsej-

tes beszűrődéssel járó vasculitis mellett döntően perifollicularis gyulladást igazolt, ami abscedáló folliculitis et perifolliculitis acuta in chronicának felelt meg (8. a, b, c ábra). A tünetek hátterében az alkalmazott kezelés merült fel kiváltó okként.

Összefoglalás

A biológiai és célzott terapiák kapcsán kialakuló bőrreakciók gyakran első mellékhatásként jelentkeznek, így felhívhatják a figyelmet az egyéb szerveket érintő mellékhatásokra is (19). Az ilyen kezelése során fellépő bőrgyógyászati tünetek esetén fel kell merülnie, hogy a terápiával összefüggő mellékhatásról lehet szó, ezért fontos, hogy a különböző szakterületeken dolgozó klinikusok és szövettani mintavétel esetén a pathologus is tisztában legyen az-

zal, ha a beteg biológiai vagy célzott kezelésben részesül. A pontos diagnózishoz sokszor szükséges a bőr szövettani vizsgálata, hiszen ennek eredménye döntő lehet az adott kezelés folytathatóságát illetően (6).

A biológiai és célzott terápiák kapcsán kialakuló, a bőr mellett akár több szervrendszert érintő, időben elhúzódó mellékhatások diagnózisa és kezelése általában multidiszciplináris megközelítést, ellátást igényel, melynek szerves része a bőrpáthológiai diagnózis felállítása.

IRODALOM

1. *Poór Gy*: A biológiai terápia fogalma és alkalmazásának általános szempontjai. *Magyar Tudomány*. (2019) 180(9), 1271-1274.
2. *Nagy G, Lukács K, Sziray Á, és mtsai.*: Biológiai terápia során észlelt mellékhatások – Különös tekintettel a bőrgyógyászati szövődményekre. *Orv Hetil.* (2011) 152(6), 212–220.
3. *Baglama S, Trčko K*: Cutaneous adverse effects of biologic drugs in psoriasis: a literature review. *Acta Dermatovenereol APA*. (2021) 30, 149-156.
4. *Kuzmanovszki D, Kiss N, Tóth B, és mtsai.*: Az onkológiában alkalmazott immunterápiák bőrt érintő mellékhatásai. *BVSZ*. (2022) 98(5), 264–274.
5. *Cornejo CM, Haun P, English J, és mtsai.*: Immune checkpoint inhibitors and the development of granulomatous reactions *J Am Acad Dermatol*. (2019) 81, 1165-1175.
6. *Horváth Zs*: Biológiai és célzott terápiák bőrpáthológiai vonatkozásai. Szakdolgozat. (2022)
7. *Grávalos C, Sanmartín O, Gúrpide A, és mtsai.*: Clinical management of cutaneous adverse events in patients on targeted anticancer therapies and immunotherapies: a national consensus statement by the Spanish Academy of Dermatology and Venereology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol*. (2019) 21(5), 556–571.
8. *Shalabi M, Garcia B, Coleman K, és mtsai.*: Janus kinase and tyrosine kinase inhibitors in dermatology: a review of their utilization, safety profile and future applications. *Dermatology*. (2022) 27(1), 4-9.
9. *Kemény L, Brodszky V, Kárpáti K, és mtsai.*: A biológiai szerek szerepe a psoriasis gyógykezelésében 9 randomizált placebo kontrollált vizsgálat eredményei alapján. *Orv Hetil.* (2006) 147(21), 981-990.
10. *Gyulai R, Kemény L*: A pikkelysömör immunológiája: az alap-kutatástól a betegágyig. *Orv Hetil.* (2006) 147(46), 2213-2220.
11. *Oláh J, Gyulai R*: Hogyan válasszunk megfelelő szert? Új kérdések az áttétes melanoma kezelésében. *Magy Onkol.* (2016) 60(1), 17-21.
12. *Oláh J*: Immunterápiás lehetőségek a melanóma kezelésében – update 2022. *Magy Onkol.* (2022) 66(2), 119-124.
13. *Baltás E, Kis E, Korom I, és mtsai.*: Új diagnosztikai és kezelési eljárások a dermatoonkológiában. *BVSZ*. (2019) 95(2), 53–58.
14. *Chieh-Hsun C, Hsin-Su Y, Sebastian Y*: Cutaneous adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a review article. *Curr Oncol.* (2022) 29, 2871–2886.
15. *Succaria F, Bhawan J*: Cutaneous side-effects of biologics in immune-mediated disorders: A histopathological perspective. *J Dermatol.* (2017) 44, 243–250.
16. *Palakornkitti P, Nimmanitya K, Rattanakaemakorn P*: Biological therapy in Psoriasis: An emphasis on its dermatologic adverse events. *Asian Pac J Allergy Immunol.* (2021) 39, 215-230.
17. *Deutsch A, Leboeuf NR, Lacouture ME, és mtsai.*: Dermatologic adverse events of systemic anticancer therapies: cytotoxic chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. (2020) 40, 485-500.
18. *Asdourian MS, Jacoby TV, Shah N, és mtsai.*: Non-cutaneous immune-related adverse events predict overall and progression-free survival in patients with cutaneous toxicities after immune checkpoint inhibitor therapy. *J Am Acad Dermatol.* (2023) S0190-9622.
19. *Chen P, Chen F, Zhou B*: The risk of dermatological toxicities of combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma patients: a systematic review and meta-analysis. *Cutan Ocul Toxicol.* (2019) 38(2), 105–111.
20. *Green JS, Norris DA, Wisell J*: Novel cutaneous effects of combination chemotherapy with BRAF and MEK inhibitors: a report of two cases. *Br J Dermatol.* (2013) 169, 172–176.

Érkezett: 2023.03.03.

Közlésre elfogadva: 2023.03.10.