

Terápiás újdonságok a gyermekbőrgyógyászatban

Recent Advances in Paediatric Dermatology Treatments: A Summary

VERES KLÁRA DR.¹, GÁL ANDREA IZABELLA DR.¹, FODOR ANNAMÁRIA DR.¹,
GARAMI MIKLÓS DR.², CSÓKA MONIKA DR.², SZALAI ZSUZSANNA ZSÓFIA DR.¹

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Bőrgyógyászati Osztály, Budapest¹
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest²

ÖSSZEFOGLALÁS

Az orvostudomány fejlődésével, célzott terápiás lehetőségek megjelenésével olyan veleszületett betegségek, illetve tumorokkal járó szindrómák váltak kezelhetővé, melyekben korábban csak limitált, átmeneti eredményeket lehetett elérni sebészi beavatkozásokkal.

A szerzők a legfrissebb kutatási eredményeket, terápiás lehetőségeket ismertetik jelentős kihívást jelentő, gyermekeket érintő betegségekben.

Bemutatásra kerülnek a congenitalis melanocytás naevusok területén javasolt aktuális követési sémák és esetleges terápiás lehetőségek, valamint a gyermekkorban ritkaságnak számító melanoma malignum terápiás lehetőségei. A közleményben leírásra kerülnek a vascularis és lymphaticus malformációk, valamint a neurofibromatosisban elért legfrissebb eredmények, terápiás modalitások is.

Kulcsszavak:

pigmentált naevus – melanoma malignum – vascularis malformációk – neurofibromatosis – Mitogén-aktivált protein kinázok – sirolimus

SUMMARY

As medical knowledge expands and targeted therapies emerge, there is newfound hope for treating congenital disorders and tumour-related syndromes that so far had been treated with surgeries, resulting temporary relief only. This article presents cutting-edge research and treatments for some of the most complex pediatric skin conditions.

We demonstrate the evolving treatment landscape for congenital melanocytic nevi and the latest therapeutic strategies for pediatric melanoma malignum. Additionally, the article shows the most recent therapeutic breakthroughs in addressing vascular, lymphatic malformations, and neurofibromatosis.

Key words:

nevus, pigmented – malignant melanoma – vascular malformations – neurofibromatosis – Mitogen-Activated Protein Kinase Kinases – sirolimus

Rövidítések jegyzéke:

AKT	protein kinase B
ALK	activin receptor-like kinase
AV	arteriovenous
AVM	arteriovenous malformation
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
BRBNS	Blue rubber bleb naevus szindróma
CA	choroidalis abnormalitások
CALM	café-au-lait macula
c-Met	cellular mesenchymal epithelial transition (hepatocyte growth factor receptor)
CK	Creatine Kinase
CLOVES	Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular malformations, Epidermal naevi, Scoliosis/skeletal and spinal syndrome

CM	capillary malformation
CM-AVM	capillary malformation-arteriovenous malformation
CMN	Congenitalis melanocytas naevus
cNF	cutan neurofibroma
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte antigen 4
EGF	epidermal growth factor
EGFR	epidermal growth factor receptor
EMA	European Medicines Agency
ENG	endoglin
EPHB4	ephrin B4
ER	oestrogen receptor
ERK	extracellular signal-regulated kinases
FDA	Food and Drug Administration (Amerikai Élelmiszer és Gyógyszer Ügynökség)
GCMN	giant (óriási) congenitalis melanocytas naevus

GDP	guanosine-diphosphate
GNA11	G protein subunit alpha-11
GNA14	G protein subunit alpha-14
GNAQ	G protein subunit alpha q
GPCR	G-protein-coupled receptors
GSD	Gorham-Stout disease
GTP	guanosine-triphosphate
HER 2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HGF	hepatocyte growth factor
HHT	Hereditær Haemorrhagiás Teleangiectasia
IPL	Intense Puls Light
ISSVA	International Society for the Study of Vascular Anomalies
JMML	juvenilis myelomonocytás leukaemia
JXG	juvenilis xanthogranuloma
KHE	Kaposiform haemangioendothelioma
KIR	központi idegrendszer
KLA	kaposiform lymphangiomatosis
KM	Kasabach-Merritt jelenség
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
KTS	Klippel-Trenaunay szindróma
LM	lymphatic malformation
LOF	loss of function (funkcióvesztéses mutáció)
LOH	loss of heterozygosity (heterozigóta állapot elvesztése)
MAP2K1	mitogen-activated protein kinase kinase 1
MAPK	mitogen-activated protein kinase 1
MEK	mitogen-activated protein kinase kinase
MPNST	malignus perifériás ideghüvelytumor
mTOR	mammalian target of rapamycin
NF1	1-es típusú neurofibromatosis
NRAS	neuroblastoma viral-RAS (viralratsarcoma) Oncogene Homolog
OPG	optikus glioma
PD-1	programmed cell death protein 1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1
PDGF	platelet-derived growth factor receptor
PDGF-B	platelet-derived growth factor subunit B
PI3K	Phosphatidylinositol 3-kinase
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha
PLC	phospholipase C
PN	plexiform neurofibroma
PR	partial response (részleges válasz/remisszió)
PROS	PIK3CA related overgrowth syndrome
PROX-1	Prospero homeobox protein 1
PS	Proteus szindróma
PTEN	phosphatase and tensin homolog
RAS	rat sarcoma
RAF	rapidly accelerated fibrosarcoma
RTK	receptor tyrosine kinase
SADBE	squaric acid dibutyl ester
SD	stable disease (stabil betegség)
TGF	transforming growth factor
TIE2	angiopoietin-1 receptor
TEK	tyrosine kinase gén
VEGF	vascular endothelial growth factor
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor
VM	venous malformation

A folyamatosan zajló kutatásoknak és klinikai vizsgálatoknak köszönhetően egyre jobban ismerjük a betegségek pontos genetikai hátterét és kialakulásának pathomechanizmusát, valamint folyamatosan jelennek meg újabb és újabb, innovatív terápiás lehetőségek. Ezek ismeretében hatékonyabban és célzottabban tudjuk kezelni betegeinket, illetve korábban gyógyíthatatlannak vélt kórképekben, komplex, több szervet érintő szindrómákban is kiemelkedő eredményeket tudunk elérni.

Ennek megfelelően az elmúlt években a gyermekbőrgyógyászati tudásunk számos területén történt fejlődés, előrelépés, a terápiás spektrum kiszélesedett, újabb kapukat nyitva a praktizáló orvosok előtt.

Áttekintő közleményünkben ritkábban előforduló, de jelentős kezelési kihívást jelentő betegségekkel foglalkozunk, különös hangsúlyt fektetve az aktuálisan elérhető terápiás stratégiákra és részletes bemutatásukra.

Congenitalis melanocytás naevusok (CMN)

A congenitalis melanocytás naevusok születéskor jelen levő vagy az első hetekben jelentkező, benignus pigmentált naevusok. A kis méretű CMN-ek incidenciája 1%, míg a 20 cm feletti CMN-ek előfordulása < 1:20 000 (1, 2).

Számos CMN klasszifikáció létezik, melyek közül a leggyakrabban használt a becsült felnőttkori méretet veszi figyelembe. Ez alapján kis (1,5 cm alatti), közepes (1,5-20 cm), nagy (20-40 cm) és óriás (40 cm feletti) CMN-ről beszélünk. CMN szindrómának akkor nevezzük, ha a multiplex CMN mellett egyéb extracutan érintettség is van (1). Ide tartozik a neurocutan érintettség, valamint az újabb irodalmi adatok alapján a karakterisztikus arc, endokrin eltérések is (1, 2, 3). CMN esetében a legsúlyosabb komplikációt a melanoma kialakulásán kívül a neurocutan melanosis jelenti, mely a leptomeninxen és/vagy az agy parenchymájában jelentkezik lokalizált vagy disszeminált formában, tünetmentesen vagy tüneteket okozva. A térfoglaló folyamat miatt szenzomotoros deficit, bél-, illetve húgyhólyag beidegzési zavar, valamint az agynyomás fokozódás miatt fejfájás, hányás, hangulatváltozás, fényérzékenység és hydrocephalus jelentkezhet. A tünetek általában az első két évben jelentkeznek, de enyhébb tünetek, mint például fejfájás vagy neuropszichiátriai érintettség, ritkán későbbi életkorban is megjelenhetnek, ezért az esetlegesen innen kiinduló melanoma diagnózisa általában csak előrehaladott állapotban kerül felismerésre. Az MR vizsgálat indikációja tekintetében nincs mindenhol egységesen alkalmazott protokoll. Jelenleg idegrendszeri tünetek jelentkezésekor, 40 cm feletti CMN esetén, illetve 20 darab satellita felett javasolt. Az MR vizsgálat elvégzését lehetőleg 4-6 hónapos korban javasolják, de legkésőbb 2 éves kor előtt, mert a myelinizáció után nehéz elkülöníteni a melanin szignált, bár az új technikákkal 6 hónap után is biztonsággal használható az MR vizsgálat (4). A Congenitalis melanocytás naevusok genetikai hátterét vizsgálva, *Salgado és munkatársai* 66 CMN-es páciensnél 55 esetben (77%) NRAS (Neuroblastoma viral-RAS Oncogene Homolog) mutációt találtak. A korábbi eredményekkel ellen-

tétben ebben a vizsgálatban BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) mutáció nagy és óriás méretű CMN-es esetekben volt pozitív, összesen 5 esetben (7,6%), ebből 2 betegnél neurocutan szindróma is fennállt (5). Néhány esetben sem BRAF, sem NRAS mutáció nem volt azonosítható (5). *Polubothu és mtsai.* 134 CMN-es beteg 156 naevusából vett mintából 68%-ban NRAS, 7%-ban BRAF mutációt igazolt, a maradék 25% vad típusú volt (1, 3). Ez a vizsgálat korrelálta a korábbi eredményekkel, mely szerint a nagy (20-40 cm átmérőjű) és óriás (40 cm feletti) CMN-ek esetében elsősorban NRAS mutáció a gyakoribb. BRAF fúziós mutáció főként a kifejezett viszketéssel járó, nodularis, kevesebb szőrt tartalmazó formáknál igazolódott (3).

Terápiás lehetőségek CMN-ben

Az évtizedekkel ezelőtt alkalmazott, CMN korai élet szakaszban történő részleges eltávolítása dermabrázióval vagy egyéb módszerrel a legfrissebb klinikai eredmények alapján a kezdeti kedvező klinikai eredmények ellenére sem javasolt. Mivel a CMN végső pigmentációja genetikailag meghatározott, és elsősorban a bőrszínnel van összefüggésben, repigmentáció jelentkezik, valamint a melanoma rizikója sem csökken. A beavatkozás során azonban kifejezett infekciónak, vérzésveszélynek és hegesezés lehetőségének van kitéve a pár hetes csecsemő (3, 4). A CMN-ek sebészi eltávolításáról az aktuális BVSZ számban részletesen beszámol a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet plasztikai sebésze, Dr. Mikóczy Máriaó, ezért erre jelen közleményünkben nem térünk ki.

Kiterjedt, jelentős szubjektív panaszokat okozó, pl. kifejezett viszketés, fájdalom, kompressziós tünetek, esetleg CMN szindrómával járó esetekben a tünetek enyhítését célzó terápiás modalitás felkutatására több klinikai kutatás zajlik. Egy 7 éves, összesen 4 CMN és neurológiai tünettel nem járó neurocutan melanosist miatt gondozott lánygyermek esetében a genetikai vizsgálatok BRAF, NRAS, PIK3CA (Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha) negativitást igazoltak. A hátra lokalizálódó, kiterjedt, vastag, kifejezett fájdalmat okozó nodularis képleteket miatt melanomában, nem kissejtes tüdőcarcinomában, illetve anaplasticus pajzsmirigy carcinomában alkalmazott trametinib, orális, szelektív MEK1/MEK2 (mitogen-activated protein kinase kinase) inhibitor alkalmaztak 0,5 mg/nap dózisban. A nodularis léziók ellapultak, a korábban fennálló kifejezett fájdalom, következményes alvászavar, irritabilitás már 1 hónap után jelentősen csökkent, majd a szubjektív panaszok 11 hónap után teljesen megszűntek, a CMN vastagsága MR felvételen jelentősen lecsökkent (6). Egy másik, multiplex CMN-es, leptomeningealis érintettséggel társuló 1 éves kisdéd esetében trametinib terápia mellett az epilepsziás rohamok csökkentek, a fejlődése megindult, az életminősége jelentősen javult, de 10 hét után a tünetek ismét progrediáltak (7).

A CMN-ek lokális terápiaja is számos kutatás tárgyát képezi. NRAS-mutáció által kiváltott GCMN-es (giant CMN) egér modelleken intralesionálisan és subcutan in-

jektált MEK inhibitorokkal (binimetinib, trametinib) és PI3K (Phosphatidylinositol 3-kinase) inhibitorral (omipalisib) változó mértékű hypopigmentációt és melanocytaszám csökkenést értek el (8). A fenti egér modelleken és human GCMN xenograftokon helyileg alkalmazott SADBE (squaric acid dibutyl ester) a veleszületett immunrendszer stimulálása (macrophagok phagocytosis) révén egér modelleken a meglévő naevus sejteket és melanint eltüntetette, a melanoma kialakulását teljes mértékben megakadályozta, valamint a xenograftokon a human GCMN-ek regresszióját figyelték meg (8). Ezen eredményekre alapozva, a SADBE CMN-es embereken történő lokális alkalmazásának biztonságosságát és hatékonyságát vizsgáló study már tervben van. (<https://www.clinicaltrials.gov; NCT04999631>).

Gyermekkori melanoma

A gyermekkori melanoma igen ritka, a gyermekkorban jelentkező tumorok kevesebb, mint 0,9%-a, bár 1975-óta folyamatos, lassú emelkedést mutat (9, 10). Az összes melanomás eset kevesebb, mint 1%-a jelentkezik gyermekeknél (10). Az irodalmi adatok alapján 60-70%-ban meglévő naevus talaján, 8%-ban extracutan lokalizációban alakul ki, illetve 14%-ban a primer melanoma lokalizációjára nem derül fény (9). A gyermekkorban jelentkező melanomának 3 fő típusa van: a spitzoid melanocytás tumorok, a serdülőknél jelentkező, felnőttekhez hasonló morfológiájú melanoma és a nagy/óriás CMN-ek talaján kialakuló melanoma (10).

A gyermekkorban kialakuló melanomának több ismert rizikófaktora van, többek között ide soroljuk a xeroderma pigmentosumot, egyes immundeficienciával járó kórképeket/immunszupprimált állapotokat, a Werner szindrómát, melanomára nézve pozitív családi anamnézist, illetve az óriás CMN-eket és a neurocutan melanosist (10).

Kis és közepes CMN-ek esetében nehéz megállapítani a pontos melanoma rizikót, de a legtöbb közlemény szerint 1% (0-5%) alatti (8, 9, 11). A melanoma a dermoepidermalis junctionból indul ki a CMN perifériáján, általában felnőtt korban, ezért a kis és közepes CMN-ek rutinszerű, preventív eltávolítása gyermekkorban nem javasolt (9). A melanoma dermatoszkópos jelei megegyeznek a nem CMN talaján kialakult melanoma képével. Nagy, óriási és multiplex CMN esetében a melanoma rizikó 10-15 % (0-31%), leggyakrabban a gerincoszlopot keresztező CMN, illetve multiplex szatelliták esetén alakul ki (1, 9, 12). A melanoma ezekben az esetekben 70%-ban már 10 éves kor alatt megjelenik, a CMN közepén, mélyen a dermisből vagy neurocutan melanosistól kiindulva. A felismerést tovább nehezíti a gyakori sötét szőrzet, valamint a nodularis képletek, ezért kiemelten fontos a teljes CMN áttapintása, melyre a szülő figyelmét is fel kell hívni. Előfordul mucosából kiinduló melanoma is, leggyakrabban a gastrointestinalis traktusból vagy a retroperitoneumból, illetve az esetek egy részében egyáltalán nem derül ki a primer tumor lokalizációja. A nehéz felismerés miatt a diagnózis felállításakor az esetek közel negyedében már multiplex

áttétek is jelen vannak, ennek megfelelően a prognózis is igen rossz. Ebben a csoportban a melanoma az esetek 1/3-ában a központi idegrendszerből (KIR) indul ki, ezért a CMN preventív eltávolítása nem javasolt (1). Multiplex CMN esetén, ha kezdetben is van eltérés az MR felvételen, 12% az esély melanoma kialakulására, míg negatív MR leletnél ez mindössze 1-2% (1,5).

A CMN-ekben további benignus és malignus tumorok is megjelenhetnek, melyek időnként a melanomától való elkülönítésben is nehézséget jelenthetnek. A jóindulatú képletek közé tartozik a haemangioma, a lipoma, a schwannoma, és a proliferatív csomók, mely utóbbi képletek az óriás CMN-ek akár 2,9-19%-ában kifejlődhetnek (1). A malignus tumorok közé elsősorban a rhabdomyosarcoma, a liposarcoma, a nem differenciált orsósejtes tumor, a malignus perifériás velőshüvely tumor és a neuroblastoma tartozik (11).

Melanoma terápiája gyermekkorban

A gyermekkori melanoma diagnosztikája és a staging vizsgálatok a felnőttekhez hasonló módon történnek. Lokalizált melanománál a felnőttekkel megegyező biztonsági szegéllyel történő sebészi excízió az elsőként választandó terápia, melyet 1 mm feletti tumorvastagságnál sentinel nyirokcsomó vizsgálat követ. Vékony (≤ 1 mm alatti) tumorvastagságnál ulceráció, $1/\text{mm}^2$ feletti mitotikus ráta és korai életkor esetén kell fontolóra venni a sentinel vizsgálatot. Pozitív nyirokcsomó esetén a blokkdiszekció a következő lépés, melynek prognosztikai és terápiás előnyeit egyesek megkérdőjelezzik (10).

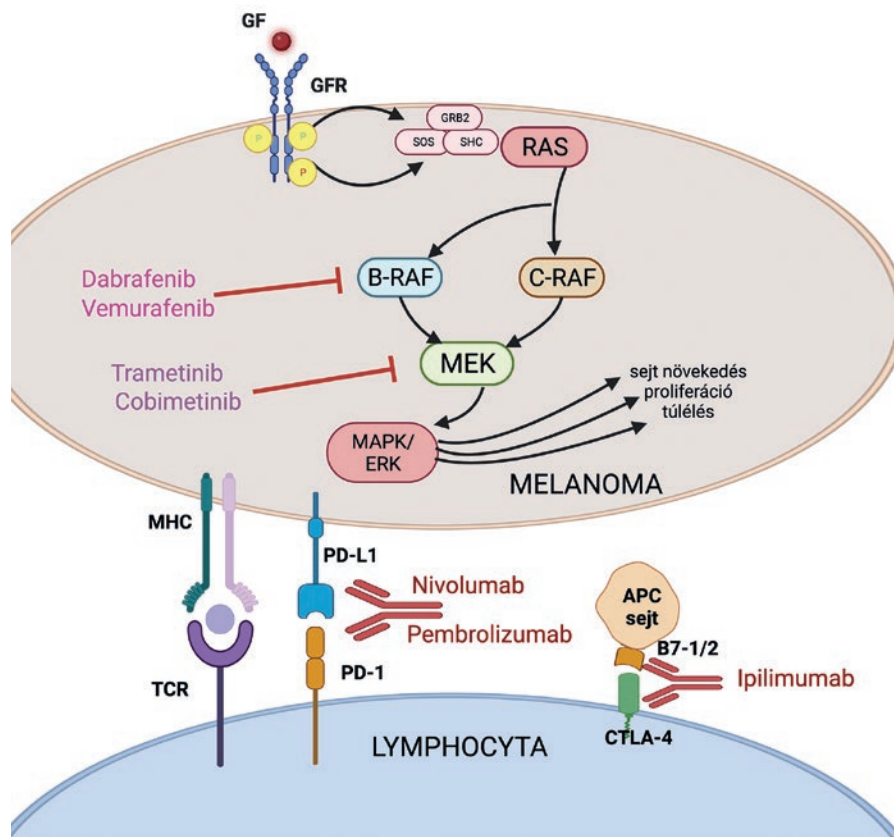
A gyermekkori melanoma további, szisztémás kezelése azonban jelentős kihívást jelent a klinikusok számára klinikai vizsgálatok, illetve tapasztalatok hiánya miatt. A nagy kockázatú primer cutan melanomás betegeknél megfontolandó a felnőttekhez hasonlóan az adjuváns kezelés immun checkpoint vagy BRAF inhibitorokkal, bár klinikai vizsgálatok nem állnak rendelkezésre ezek hatékonyságáról gyermekkorban (10). Metasztatikus, recurrens vagy progresszív melanománál szintén immunterápia vagy célzott terápia jön szóba (10, 13).

Az immunterápiás lehetőségek közül fázis II vizsgálat során CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) inhibitor ipilimumab terápiával kezelt serdülőket vizs-

gálva összességében ugyan nem értek el érdemi javulást, a vizsgálatot megszakították, de a 12 és 17 év közöttiek-nél mérhető eredmények miatt az ipilimumab 2017 óta az FDA (Food and Drug Administration) által engedélyezett metasztatikus vagy irrezekábilis melanomás esetekben 12 év felett (1. ábra) (10, 14).

A PD-1 (programmed cell death protein 1) és PD-L1 (programmed cell death-ligand 1) inhibitorokról több, nem csak melanoma indikációval végzett tapasztalat igazolja biztonságosságukat, azonban kevés sikeres terápiás közlemény áll rendelkezésünkre előrehaladott, gyermekkorban észlelt melanomás esetben (15). A pembrolizumab (PD-1 inhibitor) leginkább Hodgkin lymphomás esetekben volt hatékony (16). Biztonságosságuk miatt, 12 éves kor felett a pembrolizumab és a nivolumab is adható előrehaladott, irrezekábilis melanoma esetén (1. ábra) (13).

Kinstler és mtsai. 4 gyermekkori metasztatikus melanomás esetben elsőként, trametinib MEK1/MEK2 inhibitorral érdemi mellékhatás nélkül értek el mérhető javulást NRAS pozitív, központi idegrendszeri melanomás gyerekek-nél. Az életminőségük és a melanoma által kiváltott tünetek átmenetileg jelentősen javultak (csökkentek a rohamok, irritabilitás, intracranialis nyomás, stb.), illetve a terápia az átlagos túlélést is megnövelte (4-9 hónap) (1). Bár végül mind a 4 eset progrediált, az eredmények biz-



1. ábra

A melanoma kialakulásának pathomechanizmusa és terápiás célpontjai: a dabrafenib és a vemurafenib szelektív BRAF inhibitorok, a cobimetinib és a trametinib szelektív MEK inhibitorok; az ipilimumab anti-CTLA-4, a nivolumab anti-PD-L1, a pembrolizumab anti-PD-1 monoklonális antitestek

tatóak, további klinikai vizsgálatok szükségesek a hatékonyabb terápia elérése céljából.

Aktuálisan zajló klinikai vizsgálatok történnek pembrolizumabbal (fázis I/II) melanómás és egyéb, PD-L1 pozitív gyermekkori tumorokban, illetve lymphómában, (<https://www.clinicaltrials.gov>; KEYNOTE-051, NCT02332668), valamint célzott terápiával gyermekkori tumorokban (<https://www.clinicaltrials.gov>; MATCH, NCT03155620)

Vascularis malformációk

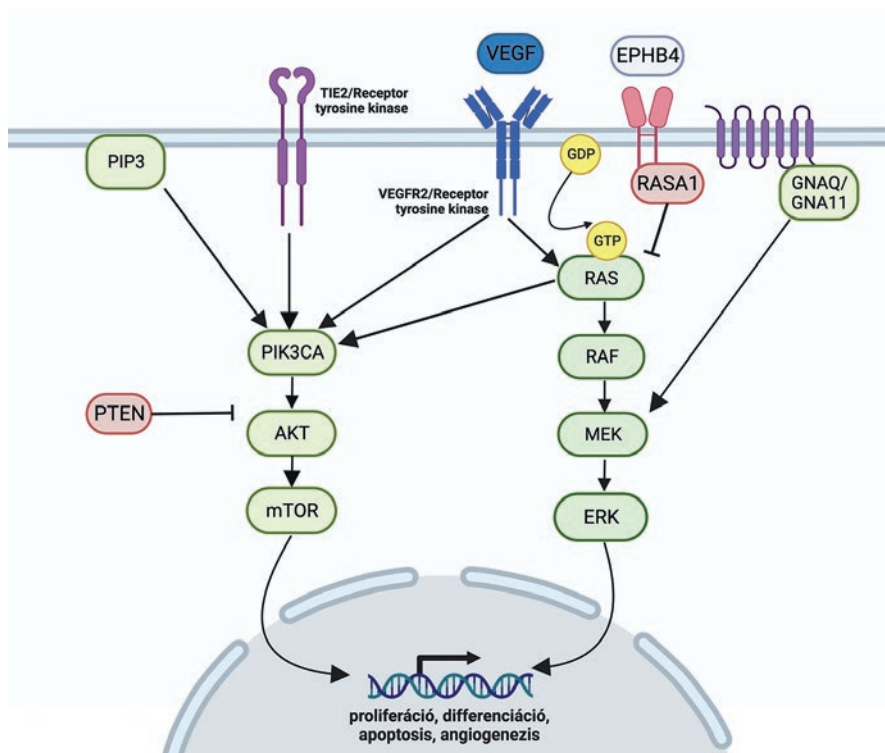
Az érfejlődési rendellenességek a klinikai tulajdonságaik és szövettani jellemzőik alapján vascularis malformációkra és vascularis tumorokra oszthatók fel. A vascularis malformációk a vascularis morphogenesis veleszületett hibáinak következményeként kialakuló abnormális vér- és/ vagy nyirokerekek hálózata gyenge endothelialis sejtproliferációval (17). A vascularis malformációk közé tartoznak a vénás, artériás, kapilláris, lymphaticus és kevert vascularis képletek. „Egyszerű”, „kombinált”, és „egyéb rendellenességgel társult” formái ismertek (17). Az artériás komponens megléte vagy hiánya alapján „gyors folyású” (fast-flow) és „lassú folyású” (slow-flow) malformációról beszélünk (17, 18). A vascularis tumorokat korábban haemangiómákra és egyéb vascularis tumorokra osztották, az új, 2018-as ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) klasszifikáció benignus, lokálisan agresszív vagy borderline és malignus tumorokat különböztet meg (17,19).

A vascularis malformációk definíció szerint veleszületettek és progressziót mutatnak, spontán nem regrediálnak, illetve az élet során novum malformációk is jelentkezhetnek (17, 19). Lehetnek lokalizáltak vagy jelentkezhetnek diffúzan. A kiterjedésnek és lokalizációnak megfelelően okozhatnak deformitást, fájdalmat és funkcionális károsodást (17).

A vascularis malformációk kialakulása az erek fejlődésének korai szakaszában történik, a háttérben egyre több gén mutációja kerül felfedezésre, egyre jobban ismerjük a kialakulásuk pontos pathomechanizmusát. Egy részük örökletes, másik részük szomatikus mutációk eredményeként alakul ki (17). Jelenleg 11 örökletes formát ismerünk, melyekben a csírvonal mutáción felül egy második, „second hit” mutáció is történik ugyanazon gén másik allélján, ezáltal a gén normál funkciója teljesen megszűnik („loss of

function” mutáció, LOF) (17). A sporadikus formák kialakulásának háttérében jelenleg csak egy szomatikus, funkciónyeres mutációt feltételezünk (17, 18, 19).

A vascularis malformációkhoz vezető szomatikus vagy mozaik mutációk a két fő jelátviteli útvonalból legalább az egyiket aktiválják: PI3K (Phosphatidylinositol 3-kinase) / AKT (protein kinase B)/mTOR (mammalian target of rapamycin) útvonal elsősorban a „lassú folyású” (slow-flow) vénás és lymphaticus malformációk, valamint a segmentális túlnövekedéses („overgrowth”) szindrómák, míg a RAS (rat sarcoma)/RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma)/MEK (mitogen-activated protein kinase kinase)/ERK (extracellular signal-regulated kinases) útvonal inkább a „gyors folyású” (fast-flow) arteriovenosus malformációk (AVM) kialakulásában vesznek részt, de gyakran mind a két útvonal érintett (17, 20). A vascularis malformációk pathogenezisében szerepet játszanak az angiopoietin/TIE2 (angiopoietin-1 receptor), HGF (hepatocyte growth factor)/c-Met (hepatocyte growth factor receptor), a VEGF (vascular endothelial growth factor) A/VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) 2, illetve a TGF (transforming growth factor) béta által közvetített jelátviteli útvonalak is (2. ábra) (19, 21). A G-protein kapcsolt receptorok („G-protein-coupled receptors, GPCR) jelátviteli molekulái (GNAQ/GNA14/GNA11 – G protein subunit



2. ábra

A vascularis malformációk kialakulásához vezető két fő jelátviteli útvonal: a dominánsan „lassú folyású” (slow-flow) malformációk háttérében lévő PI3K (Phosphatidylinositol 3-kinase)/AKT (protein kinase B)/mTOR (mammalian target of rapamycin) jelátviteli útvonal és a „gyors folyású” (fast-flow) arteriovenosus malformációk kialakulásában részt vevő RAS (rat sarcoma)/RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma)/MEK (mitogen-activated protein kinase kinase)/ERK (extracellular signal-regulated kinases) útvonal

alfa Q/14/11) is gyakran involváltak egyes vascularis malformációk pathogenezisében (19).

Vascularis malformációk terápiaja

Korábban a vascularis malformációk kezelésére csak részleges, sokszor csak átmeneti javuláshoz vezető, sok szövődémmel járó kezelési módszerek álltak rendelkezésünkre, pl. a scleroterápia, embolizáció, sebészi excízió, lézer kezelés (19). A nagy méretű, kiterjedt, krónikus fájdalmat, csökkent életminőséget és egyéb panaszokat okozó malformációk esetén egyre nagyobb az igény a szisztémás kezelésre, melyhez a háttérben álló genetikai eltérések, valamint a vascularis malformációk kialakulásában szerepet játszó jelátviteli útvonalak pontos ismerete szükséges. Az említett jelátviteli útvonalak azonosak a tumorigenesisben is szerepet játszó útvonalakkal, ezért a különféle tumorokban adott, célzott terápiás lehetőségek egyre nagyobb teret kapnak a vascularis malformációk kezelésében is (19).

PI3K/AKT/mTOR útvonal

A PI3K/AKT/mTOR útvonal fiziológiásan az endothel sejtek felszínén található, TEK gén által kódolt TIE2 tyrosine kináz receptorhoz vagy az EGF (epidermal growth factor) EGFR-hoz (epidermal growth factor receptor) történő kötődése után aktiválódik és endothelialis sejtproliferációhoz vezet (17, 19). Az útvonal legfontosabb, negatív szabályzója a PTEN (phosphatase and tensin homolog) tumor szuppresszor (2. ábra) (19).

Az vascularis malformációk kialakulásának háttérben túlnyomó többségében a TEK (60%) vagy a PIK3CA (20%) gén funkcionyeréses mutációja áll (17). Az útvonal túlműködése dominánsan a „lassú folyású” vénás, lymphaticus malformációk és túlnövekedéses szindrómák (pl. Klippel-Trenaunay syndrome (KTS)) háttérben mutatható ki, de néhány AV malformációval járó szindrómában is (pl. PTEN hamartoma tumor szindróma, hereditár haemorrhagias teleangiectasia) fokozottan aktiválódik (17, 19).

Lassú folyású malformációk (vénás, lymphatikus és kevert malformációk, túlnövekedéses szindrómák)

A lassú folyású malformációk közé tartoznak a bőrön és mucosán található puha, összenyomható, kék lézióként jelentkező vénás malformációk. Legtöbbször az endothel sejtek felszínén lévő TIE2 tyrosin kináz receptort kódoló TEK gén szomatikus, funkcionyeréses mutációja révén, sporadikusan jelentkeznek (18). Az angiopietin 1 bekötésével a PIK3CA/AKT/mTOR útvonal túlaktiválódik és endothelialis túlzott proliferációhoz vezet (18, 19). Az unifokális és multifokális VM-k és a blue rubber bleb nevus szindróma (BRBNS) háttérben szomatikus TIE2 mutáció áll, míg az autoszomális domináns öröklésmentes mutató cutaneo-mucosalis VM-k esetében a csírasejtes TIE2 mutáción felül egy szomatikus second-hit TEK mutáció is

jelen van. A VM-k kisebb részénél (20%) a PIK3CA szomatikus mutációja áll a háttérben (18).

A szintén lassú folyású vascularis malformációkhoz tartozó lymphatikus anomáliák közé tartoznak a lymphatikus malformációk (microcystás és macrocystás) és a lymphoedema is. A lymphatikus malformációk lehetnek lokalizáltak vagy jelentkezhetnek szindróma, pl. PROS (PIK3CA related overgrowth syndrome) részjelenségeként (19). A lymphatikus malformációk lehetnek perifériásak vagy centrálisak, mely utóbbihoz a szövődémményes kórképek tartoznak. Ilyenek a generalizált lymphatikus anomáliák, a Gorham-Stout betegség (GSD), a kaposiform lymphangiomatosis (KLA) és a centralis nyirokér betegség (18). Társulhatnak primer lymphoedemával, mely háttérben már 30 feletti génmutáció ismert (18, 19). A nyirokerek fejlődése során fiziológiás esetben a differenciációt a PROX1 (Prospero homeobox protein 1) gén indítja be és a VEGF útvonal tartja fenn (18). A nyirokképletek kialakulásában a PIK3/AKT/mTOR, illetve a RAS/MAPK/ERK jelátviteli útvonal is részt vesz (18).

A lassú folyású vascularis malformációk közé tartozó, PIK3CA mutációjával járó, túlnövekedéses szindrómák közül néhány, illetve az AKT gén szomatikus mutációja által kiváltott Proteus szindróma a későbbiekben kerül ismertetésre.

A lassú folyású malformációk kezelés nélkül súlyos, akár életveszélyes szövődémményekhez vezethetnek. Vérzés, koagulopathia, thrombosis, a lokalizációtól függően krónikus fájdalom, neurológiai tünetek, torzító és funkcióbeli eltérések alakulhatnak ki (18). Az eddig elérhető szupportív és sebészi, esetleg lézeres/scleroterápiás, limitált kezelési lehetőségek mellett a szisztémás kezelésre egyre nagyobb az igény.

Lassú folyású malformációk terápiaja

mTOR inhibitor – sirolimus (rapamycin)

Az első vascularis malformációkban alkalmazott célzott terápiás készítmény, a sirolimus direkt mTOR inhibitor, a PI3K/AKT/mTOR útvonal gátlása révén antiangiogén és citosztatikus hatást fejt ki (3. ábra). Korábban immunszuppresszívumként alkalmazták vesetranszplantáció után a kilöködés megelőzésére, majd tumorelles hatása miatt számos malignus tumor kezelésére használták (17). Vascularis malformációkban sirolimus kezeléssel elért első sikerekről 2011-ben számoltak be egy Kasabach-Merritt jelenséggel szövődött Kaposiform haemangioendothelioma, egy kapillaris-lymphatikus VM és 4 diffúz microcystás LM (lymphatic malformation) esetében (22). Azóta számos alkalommal jelent meg közlemény vascularis malformációkban sirolimussal elért jó terápiás eredményekről.

Holm és munkatársai retrospektív vizsgálata során 13 fej-nyaki lokalizációjú, életet veszélyeztető lymphatikus malformáció miatt tracheostomára szoruló páciens sirolimus kezeléséről számoltak be, ahol 10 esetben sirolimus terápia mellett a tracheostoma eltávolítható volt. A páciens

seknél átlagosan 18 hónapig (8 hónap – 5,6 év) folytatták a terápiát. Az enyhe mellékhatások gyakoriak voltak, súlyosabb mellékhatásról azonban csak egy esetben számoltak be, ahol a katéter bemeneti helyénél ulceráció és necrosis jelentkezett (23).

Adams és mtsai. 61 fős vizsgálata során komplett, szövődényes (koagulopathia, krónikus fájdalom, recurrens cellulitis, kifelélyesedés, visceralis és/vagy kardialis diszfunkció) vascularis malformációs esetekben alkalmazott sirolimus kezeléssel 12 hónap után 85%-ban értek el részleges javulást, komplett remissziót azonban egyetlen betegnél sem észleltek, valamint 15%-ban hatástalan volt a kezelés (24).

A legtöbb study alapján a sirolimus kezdeti dózisa felnőtteknél 2 mg naponta, gyerekeknél 0.8 mg/m² napi kétszer, de a pontos dózist a sirolimus vérben mért koncentrációjához igazítják, ami a legtöbb retrospektív vizsgálatban 5–15 ng/ml, a prospektív vizsgálatokban pedig inkább 10–15 ng/ml (17).

A vascularis malformációknál alkalmazott sirolimus kezelést a betegek jól tolerálták, és csak enyhe, jól kezelhető mellékhatások jelentkeztek, mint pl. fejfájás, gyengeség, bőrtünetek, mucositis, szájnyálkahártya fekélyek, hányinger, hasmenés, influenza-szerű tünetek, illetve egy-egy esetben a kezelés alatt lymphoma, illetve lymphangiosarcoma jelentkezett, melyek sirolimussal való összefüggése kérdéses (17). Interstitialis pneumonia és Pneumocystis carinii pneumonia, a sirolimus ismert, de ritka mellékhatásai, nem jelentkeztek.

A cikk megírásáig 40 feletti, a sirolimus lokális és szisztémás alkalmazását vizsgáló study zajlott vascularis malformációk esetében. Ezek közül a legnagyobb és legismertebb, prospektív, 2016 óta jelenleg is zajló VASE study, (Fázis III. Multicentrikus study) tervezetten 250 főnél, a sirolimus hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálja standard kezelésre refrakter komplex, lassú folyású vascularis malformációkban (<https://www.clinicaltrials.gov; NCT02638389>).

A sirolimus lokális alkalmazása szintén kutatás tárgya, 23 fős vizsgálat során súlyosabb mellékhatás nélkül 86%-nál csökkentette a vascularis malformáció méretét és a betegek 90%-ánál a nyirokcsorgást (25). Multicentrikus, randomizált vizsgálat (TOPGUN) zajlik jelenleg is lokális sirolimus készítménnyel, nyelvre lokalizált microcystás lymphatikus malformációk kezelésére (<https://www.clinicaltrials.gov; NCT04128722>).

Összességében az eddigi study-k alapján elmondható, hogy a sirolimus tisztán lymphatikus malformációk esetében a leghatékonyabb, elhagyás után azonban gyakori a recidiva. AV malformációkban és túlnövekedéses szindrómákban csekély javulást értek el, lymphoedemában és központi nyirokutakat érintő malformációknál hatástalan volt (23).

mTOR inhibitor – everolimus

Az everolimus mTOR inhibitor, sirolimus derivátum, a sirolimushoz képest metabolikusan stabilabb, de rövi-

debb ideje elérhető készítmény, ezért egyelőre kevesebb adat áll rendelkezésünkre az everolimus terápiáról vascularis malformációk esetében. Sikeres everolimussal történt kezelésről beszámoltak már Kaposiform haemangioendothelioma, kevert vascularis malformáció és lymphoedema esetében is, azonban további vizsgálatok szükségesek a pontos hatékonyságának megállapításához (17). Lokális alkalmazása szintén vizsgálat alatt áll, sclerosis tuberosában angiofibromákra sikerrel alkalmazzák (26).

PIK3CA inhibitor – alpelisib (BYL719, Piqray®)

A célzott PIK3CA inhibitorokat elsősorban a PROS („PIK3CA-related overgrowth syndromes”), azaz a PIK3CA génhez kapcsolódó túlnövekedéses szindrómák esetében vizsgálták. A PROS csoportba tartozik a PIK3CA gén szomatikus, mozaik, funkcionyeréses mutációjával kiváltott CLOVES szindróma („Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular malformations, Epidermal naevi, Scoliosis/skeletal and spinal syndrome”, congenitalis lipomatosus túlbujánzással, vascularis malformációval, scoliosissal/csontváz és gerinceltéréssel járó szindróma) is.

Az alpelisib (BYL719, Piqray®) orális, szelektív PIK3CA inhibitor az FDA által engedélyezett, ER (Estrogen Receptor) pozitív, HER 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) negatív, PIK3CA pozitív emlőtumorkban használt készítmény. PROS/CLOVES egér modelleket vizsgálva az alpelisib kezelés a szervi diszfunkció kialakulását megelőzte, illetve a kialakult funkcióbeli károsodást csökkentette (27). Ezen eredmények alapján 19 PROS-s beteget (köztük 8 CLOVES szindrómás beteget) kezelték alpelisibbel. A betegség okozta tünetek minden esetben javultak, a vascularis tumorok mérete, a haemihypertrophia és a scoliosis mértéke csökkent, a pangásos szívelégtelenség javult. Súlyos mellékhatást nem figyeltek meg, két esetben tranzienst hyperglükémiát, illetve az első héten 3 esetben spontán gyógyuló szájnyálkahártya ulceráció jelentkezett (19, 27).

Egy későbbi, 57 súlyos vagy életveszélyes PROS-s beteget vizsgáló study során az alpelisibbel elért jó terápiás eredmények (tartós, 20% feletti target lézió méretbeli csökkenés) és jól tolerálható mellékhatásprofil miatt 2022-ben az FDA engedélyezte az alpelisib (Vijoice®) alkalmazását 2 év feletti, súlyos, szisztémás terápiát igénylő PROS-s betegekben. (Novartis, <https://www.clinicaltrials.gov; NCT04085653, NCT04589650>) (18,28).

Lokális PIK3CA inhibitor készítmény szintén fejlesztés alatt áll, amely felszínesebb léziók esetén hasznos lehet és kevesebb mellékhatással jár (17,18). Vénás malformációkban az alpelisib hatékonysága eddig nem bizonyított (19).

Az alpelisibhez hasonló taselisib, szelektív PIK3CA inhibitor szintén vizsgálták 19 PROS-s (Klippel-Trenaunay és CLOVES szindrómás) betegnél, mely 76,4%-ban javuláshoz vezetett, de súlyos mellékhatások (enteritis, pachymeningitis) miatt a biztonságossági vizsgálati fázisban leállították az alkalmazását (29).

AKT1 inhibitor – miransertib (ARQ092)

A miransertib egy nagyon szelektív, orális AKT inhibitor, mely az mTOR inhibitoroknál erősebb antiproliferatív hatással rendelkezik, de kevésbé citotoxikus (19, 20, 30). Elsősorban malignus folyamatokban, illetve túlnövekedéses szindrómákban, azon belül főként Proteus szindrómában (PS) vizsgálják a hatékonyságát.

A Proteus szindróma egy igen ritka, progresszív, aszimmetrikus, szegmentális területek túlnövekedésével járó betegség, mely gyakran jár vascularis malformációkkal (vénás, kapillaris és lymphatikus). A PS hátterében az onkogen AKT1 szomatikus, gain-of-function mutációja áll (20). A betegség magas mortalitású és morbiditású a fokozott tumorizáció és a progresszív túlnövekedés által okozott szövödmények miatt (20).

Leoni és mtsai. egy 17 éves, Proteus szindrómás lánygyermek esetét ismertették, akinél low grade serosus ovarium carcinoma miatt bilaterális salpingoophorectomia és hysterectomy történt, majd 20 hónap múlva recidiva jelentkező ascitissal és parciális vena portae thrombosisal, mely utóbbi a chemo-, ill. hormonterápiát kontraindikálta. További sebészeti beavatkozás az alapbetegség miatti, korábban történt rekonstrukciós műtétek miatt nem volt kivitelezhető. Genetikai vizsgálat mind a két lézió esetében ugyanazt az AKT1 p.Glu17Lys mutációt igazolta, ezért miransertib (ARQ092) kezelés indult. 22 hónap után az ovarium tumor komplett remisszióba került, valamint a Proteus szindróma miatti csökkent életminőség, fájdalom és mozgáskorlátozottság is jelentős javulást mutatott. A kezelés alatt csak enyhe, tranzienst mellékhatások jelentkeztek (grade 1 exanthema, hányinger, grade 1-2 májenzim- és vércukor emelkedés) (20).

Forde és mtsai. egy CLOVES-s és egy facialis infiltráló lipomatosis és hemimegalencephalopathiás gyermek esetében alkalmaztak miransertibet, az első esetben markánsabb, a második esetben enyhébb klinikai javulást eredményezve. A terápia bár biztonságos volt, az elért eredmények nem voltak tartósak, ezért 22-28 hónap után felfüggesztésre került (31).

PROS és PS betegeknek a miransertib biztonságosságát és tolerálhatóságát vizsgáló MOSAIC FÁZIS I/II study 2022. tavaszán zárult le, melynek eredménye még nem került publikálásra (<https://www.clinicaltrials.gov; NCT03094832>).

RAS/MAPK/ERK útvonal

A RAS/MAPK/ERK útvonalat „proliferációs útvonalnak” is hívják, mert fontos szerepe van a sejtciklus-szabályozás, sejtproliferáció, differenciáció, migráció, apoptózis és a stressz válasz folyamataiban. Növekedési faktorok, citokinek és G protein kapcsolt receptor ligandok aktiválják: a GNAQ család (GNAQ, GNA11 és GNA14) által kódolt G α (guanin nukleotid-kötő fehérje alegység alfa) alegység a G β és G γ alegységekkel kapcsolódva a GDP-t GTP-re cserélve aktiválják a RAS-t, beindítva ezáltal az RAS/Raf/MEK/ERK útvonalat (2. ábra) (17, 19). Az útvonal fehér-

jéit kódoló gének mutációi gyors folyású AV malformációk, congenitalis haemangioma, Kaposiform haemangioendothelioma (KHE), congenitalis tufted angioma, illetve pyogén granuloma kialakulásához vezethetnek. A GNAQ szomatikus, aktiváló mutációi izolált kapillaris malformációk és Sturge-Weber szindróma hátterében voltak kimutathatóak. A RAS/MAPK/ERK útvonal aktivációja vezet az úgynevezett RASopathiák, pl. neurofibromatosis kialakulásához is, melyet a későbbiekben részletezünk (17).

Gyors folyású vascularis malformációk (Arteriovenosus malformációk)

Az AVM artériák és vénák közötti abnormális összeköttetésből álló, „gyors folyású” vascularis lézió, közbeeső kapilláris hálózat nélkül. A legtöbb AVM gyermekkorban, illetve serdülőkorban jelentkezik és az élet során folyamatosan progrediál. Klinikailag meleg tapintatú, fájdalmas, pulzáló, esetenként kifehélyesedő lézióként jelentkezik (17). A familiaris gyors folyású vascularis malformációk közé tartozik a hereditár haemorrhagiás teleangiectasia (HHT, Osler-Weber-Rendu szindróma) és a kapillaris malformáció-arteriovenosus malformációs szindróma (CM-AVM) (18).

Az AVM a legagresszívabb vascularis malformáció, kezelés nélkül az AV shunt szöveti ischaemiához, necrosishoz, vérzéshez, deformitáshoz, funkcióbeli károsodáshoz vagy akár kardialis dekompenzációhoz vezethet (19, 32, 33, 34). Az embolizációval és a sebészi eltávolítással átmeneti javulást lehet elérni, de gyakori a recidíva, ezért nagy az igény a szisztémás kezelésre (32). Az extracranialis AV malformációk hátterében leggyakrabban MAP2K1 (mitogen-activated protein kinase kinase 1) mutációt, illetve KRAS, BRAF mutációkat találtak, ami a célzott terápiás modalitások klinikai teszteléséhez vezetett (19, 21, 32, 33).

*Gyors folyású vascularis malformációk terápiaja**MEK inhibitor – trametinib*

Lekwuttikarn és mtsai. egy 11 éves, congenitalis, 3 éves kora óta folyamatosan progrediáló arteriovenosus malformációval, kezdetben szisztémás sirolimussal hatástalanul kezelt lánybeteg esetében érték el a MEK1/MEK2 inhibitor trametinibbel jó eredményeket. A háti lokalizációjú, 17x12 cm-es AVM meleg tapintatú, gyors progressziójú volt, mely a 8 hónapos sirolimus terápia mellett javulást nem mutatott. A genetikai vizsgálat szomatikus MAP2K1 c.169_183del (p.Lys57_Gly61del) in-frame deléciókat igazolt. A sirolimus elhagyása után trametinib indult 1x0,5 mg, majd 2x0,5 mg napi dózisban, mely mellett már egy hónap után csökkent a tumor mérete, meleg tapintata, és a színe is kivilágosodott. 6 hónap után az MRI felvételen szignifikáns tumor volumen- és érátmérő csökkenés ábrázolódott. A cikk közléséig benzoyl peroxide és adapalene tartalmú készítményekkel jól karbantartható enyhe acnén kívül egyéb mellékhatás nem jelentkezett (32).

Edwards és mtsai. egy Cobb szindrómás betegnél (más néven gerincvelői arteriovenózus metamerikus szindróma, ritka rendellenesség, melyben a vascularis malformáció érintheti a gerincvelőt, lágyrészeket és a bőrt), akinél KRAS mutáció igazolódott, sikertelen embolizáció és sirolimus terápia után, szintén trametinib MEK inhibitor kezeléssel értek el jelentős javulást. 6 hónap után fázis-kontraszt MR angiográfiás vizsgálattal a véráramlás jelentősen lecsökkent, az artériás befolyás (inflow) több, mint 75%-al csökkent. A malformáció színe kivilágosodott, a gyermek életminősége jelentősen javult, a korábbi spinális bevérzések, a koagulációs zavarok nem ismétlődtek a terápia alatt. Mellékhatásként enyhe paronychia, stomatitis, és acneiform dermatitis jelentkezett, melyek nem igényeltek dóziscsökkentést (34).

Jelenleg egy fázis II európai, TRAMAV nevű study zajlik súlyos extracranialis AVM-ben adott trametinib biztonságosságát és hatékonyságát vizsgálva (18) (EudraCT: 2019-003573-26).

Thalidomid

A thalidomid potens immunszuppresszív és antiangiogen hatású készítmény, melyet eredetileg gyulladáscsökkentőként és különböző tumoros megbetegedésekben használnak. Az arteriovenosus malformációkkal és teleangiectasiákkal járó hereditár haemorrhagiás teleangiectasiában (HHT) szintén ismert hatékonysága. A HHT egy autoszomalisan domináns módon öröklődő, a nehezen kontrollálható recurrens epistaxis vagy gastrointestinalis vérzés miatt vashiányos anaemiával és gyakran szívelégtelenséggel járó betegség. Kialakulásában elsősorban az endoglin (ENG) vagy az activin receptor-like kinase (ALK) funkcióvesztéses mutációja áll. A HHT-s betegek szérumában és nasalis mucosa sejtjeiben magasabb VEGF koncentráció mérhető (18).

HHT egérmodellekben (ENG knockout) a thalidomid stimulálta az érfal regenerációját az endothelsejtek PDGF-B expressziójának fokozása révén. Cerebrális AVM-s egérmodellekben a thalidomid szintén fokozta a PDGF szintet, csökkentve ezáltal a vérzést és fokozva az érfalak gyógyulását (19, 35).

Ezen kutatási eredményekre alapozva, prospektív, 18 beteget vizsgáló studyban a súlyos, izolált AVM-ben thalidomid kezelés mellett a krónikus fájdalom, vérzés és ulceráció jelentős csökkenését figyelték meg. Arteriográfiás vizsgálattal az erezettség

csökkent, illetve a 3 szívelégtelen beteg kardiális panaszai teljesen megszűntek. Egy beteg, aki korábban sebészi beavatkozáson is átesett, majd recidíva jelentkezett, radiológiailag teljesen meggyógyult, és 8 év után is tünetmentes volt (36). A súlyosabb mellékhatások, mint az erythroderma és asthenia dózisdependensen jelentkeztek, kis dózisban csak enyhe mellékhatásokat észleltek (36).

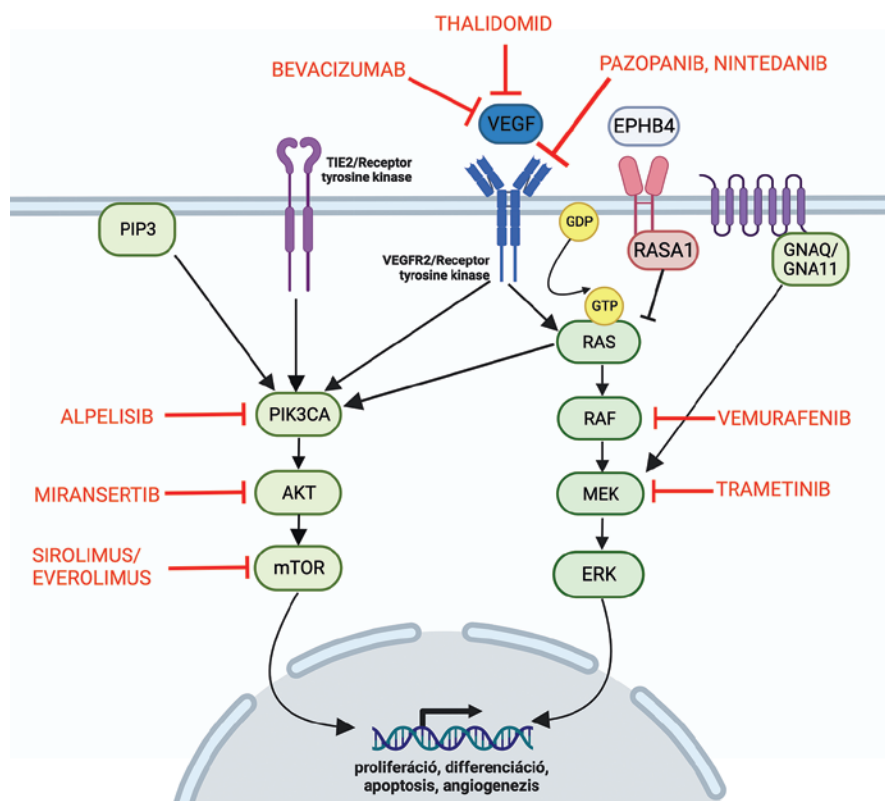
Felmerült a különféle útvonalakat gátló készítmények kombinációs terápiai lehetősége is, pl. MEK inhibitor trametinib és anti-angiogén thalidomid együttes adása, mely csökkenthetné a rezisztencia kialakulását, illetve a terápiai eredményhez elegendő alacsonyabb dózis kevesebb mellékhatással járna, azonban ezek klinikai vizsgálata még kezdeti stádiumban van (18).

VEGF-A/VEGFR2 útvonal – bevacizumab

A bevacizumab egy monoclonális antitest, mely megakadályozza a VEGF receptorához való kötődését, ezáltal potens antiangiogen hatást fejt ki (3. ábra).

Számos sikeres közlemény jelent meg hereditár haemorrhagiás teleangiectasiában (HHT) recurrens epistaxis, valamint pulmonalis, hepaticus és intestinalis AVM kezelésében. Egérmodellekben a lézióban csökkentette a VEGF szintet és az érsűrűséget, valamint csökkent a dysplasia index (18) (<https://www.clinicaltrials.gov>; NCT03227263).

Izolált AVM-ben, illetve az intramuscularis alkalmazásának tekintetében még további vizsgálatok szükségesek.



3. ábra

A vascularis malformációk terápiai célpontjai: RAS/RAF/MEK/ERK és PI3K/AKT/mTOR útvonalak, valamint VEGF és tyrosin kináz receptor gátlók

Intravénás, lokális és submucosalis alkalmazása hatástalan (17, 19).

Tyroszin kináz inhibitorok – nintedanib, pazopanib

A pazopanib és nintedanib nevű tyrozinkináz receptorok, többek között VEGF receptort gátló hatásuk révén, szintén biztató eredményt mutattak HHT-s betegek kontrollálhatatlan vérzésének terápiájában (3. ábra) (17, 37), ezért biztonságosságuk és hatásosságuk vizsgálatára a közeljövőben további klinikai vizsgálatot terveznek (<https://www.clinicaltrials.gov>; NCT03850730, NCT03850964).

Vascularis tumorok

A vascularis tumorok közül a benignus csoport leggyakoribb képviselői az infantilis és congenitalis haemangiómák. Ide tartoznak számos egyéb kórkép mellett a tufted angiómák és a pyogén granulómák is. A malignus csoportba elsősorban az angiosarcoma és az epithelioid haemangioendothelioma tartozik. Az intermedier/borderline csoport tagja számos haemangioendothelioma típus és a Kaposi sarcoma is. Ezek részletes ismertetése meghaladja jelen cikk terjedelmét, ezért csak a Kaposiform haemangioendotheliomára (KHE) tér ki, mely egy ritka, intermedier, de lokálisan agresszív, magas mortalitású és morbiditású vascularis tumor. A kialakulásához abnormális angiogenesis és lymphangiogenesis vezet, de a pontos genetikai háttere ismeretlen. Néhány esetben GNA14 és GNAQ gének szomatikus mutációja igazolódott (38).

A tufted angiómákhoz hasonlóan szövődhet életveszélyes thrombocytopeniával és konzumpciós koagulopathiával (Kasabach-Merritt jelenség, KM), illetve az agresszív növekedés miatt lokális torzító, kompressziós és funkcióbeli károsodáshoz vezethet (38).

A diagnózis felállításában a klinikai képen felül UH, MRI és szövettani vizsgálat segíthet, de a biopszia nem minden esetben kivitelezhető.

A KHE kezelése egyelőre nem megoldott, a súlyos eseteket eddig kemoterápiával (vincristine), kortikoszteroiddal, sebészi vagy embolizációs technikával kezelték. Propranolol és interferon-alfa kezelést szintén több esetben alkalmaztak, azonban ezek tényleges hatása kérdéses (38). Az elmúlt években sirolimus (rapamycin) készítménnyel értek el részleges javulást több szövödményes esetben. *Li és mtsai.* egy congenitalis Kasabach-Merritt fenomennal szövődött KHE esetében értek el markáns javulást 2 hónapos korban indított szteroid és rapamycin együttes adása mellett. A prednizolont 1 hónap után fokozatosan elhagyták, a sirolimus 24 hónap után került elhagyásra, melyek mellett a thrombocytaszám normalizálódott, a KHE csaknem teljesen regrediált (38). A sirolimus monoterápiában általában nem elegendő a súlyos KM jelenséggel szövődött esetekben, ezért kortikoszteroiddal történő rövid együttes adását javasolják (38). Superficialis esetekben a sirolimus, illetve a tacrolimus napi kétszeri lokális alkalmazása is javíthat a klinikai tüneteken (38).

Neurofibromatosis

Az 1-es típusú neurofibromatosis (NF1), von Recklinghausen-betegség egy autoszomális domináns módon öröklődő, 1/2500-3000 előfordulású neurocutan betegség (39, 40, 41, 42). A betegség az életkor előrehaladtával teljes penetrációt mutat, a betegek 50%-ánál 1 éves korig, 97%-ánál 8 éves korig jelentkeznek a jellegzetes klinikai tünetek. Az NF1 diagnózis felállításához a 2021-ben megújított, 1987-ben felállított diagnosztikus kritériumok közül kettőnek kell teljesülnie. A kritériumok közé tartozik a 6 vagy több café-au-lait macula (CALM, ≥ 5 mm prepubertáskorú egyéneknél); axillaris vagy inguinalis freckling; 2 vagy több neurofibroma vagy egy plexiform neurofibroma (PN); opticus glioma; 2 vagy több Lisch-csomó vagy choroidalis eltérés; jellegzetes csontlaesio (pl. sphenoidalis displasia, a tibia anterolateralis deformációja vagy egy csöves csont pseudoarthrosis) és heterozigóta patogén NF1-variáns 50%-os jelenléte normál szövetben (39, 41, 42). NF1-el diagnosztizált szülő esetén a diagnózis felállításához elég egy kritérium jelenléte (41). A naevus anaemicus, a pseudoatrophiás macula, a glomus tumor, a scoliosis és a juvenilis xanthogranuloma szintén gyakoribb az NF1-es betegeknél (39, 40, 41). Neurofibromatosisban a fő komplikációt a folyamatosan progrediáló, NF1-es betegek 30-50%-ánál jelentkező plexiform neurofibroma (PN) és az opticus glioma, valamint a másodlagos tumorok kialakulása jelenti (43, 44).

A diffúz PN-k általában congenitalisan vagy a korai gyermekkorban megjelennek, míg a mély göcös PN-k későbbi életkorban okoznak tüneteket, így később kerülnek felfedezésre (40, 41, 43). A daganattömeg mérete és súlyossága az életkor előrehaladtával folyamatosan progrediál, gyakran az érintett terület torzulását és funkciójának károsodását, esetleg fájdalmat okozva (39,40,41). A kiemeltet akár halálos is lehet az életfontosságú struktúrák kompressziója vagy a PN malignus perifériás ideghüvely tumorrá alakulása miatt, mely utóbbira az élethossz rizikó 8-13%, ezért elengedhetetlen az NF1-es betegek szoros multidiszciplináris követése (40, 43).

A neurofibromatosis terápiaja

Az NF1 hyperpigmentált lézióinak halványításáról kevés klinikai adattal rendelkező, elsősorban kojic sav, lokális D vitamin, rádiófrekvenciás kezelés, villanófény (IPL), illetve lézeres terápia alkalmazható (39). Kiseb, kifejezett panaszokat okozó cutan és subcutan neurofibromák esetében szén-dioxid lézer vagy elektrokauterizáció, illetve sebészi shave vagy in toto excisio merülhet fel (39, 41).

Az életminőséget jelentősen befolyásoló, fájdalmat, vitalis szerv kompresszióját, torzítást, funkcionális korlátozást okozó plexiform neurofibromák kezelése azonban régóta megoldatlan kihívás. Korábban csak sebészi úton lehetett kezelni, ami számos beavatkozással, részleges eredménnyel és gyakori recidívával járt, de a gyorsan fejlődő orvostudománynak köszönhetően a közelmúltban új terápiás és megelőző lehetőségek, köztük számos célzott

kezelés vált elérhetővé. Amennyiben neurológiai diszfunkció, fájdalom, légúti akadály, jelentős torzulás, ortopédiai eltérés van, illetve biopszia szükségessége vagy premalignus/malignus állapot kizárása a cél, lehetőség szerint továbbra is sebészi beavatkozás szükséges (45). Amennyiben ez kivitelezhetetlen, szisztémás, célzott kezelés jön szóba (45).

Az NF1 kialakulásáért felelős, 17q11.2 kromoszómaregióban kódolt NF1 gén a neurofibromin nevű tumorszuppresszor fehérjét kódolja, ami fontos szerepet játszik a sejtproliferációban és túlélésben részt vevő, RAS/RAF/MEK/ERK jelátviteli útvonalak szabályozásában (41, 45). A neurofibromin inaktiválja a RAS fehérjét, gátolva ezáltal a leszálló útvonalakat (4. ábra) (46). Az NF1-es betegeknél a csökkent működésű vagy funkcióvesztett neurofibromin nem tudja gátolni a RAS-GTP útvonalakat, ami kontrollálatlan proliferációt eredményez. Emellett az NF1-es betegeknél az mTOR útvonal túlműködik, ami további malignus átalakuláshoz vezethet (4. ábra) (41, 46).

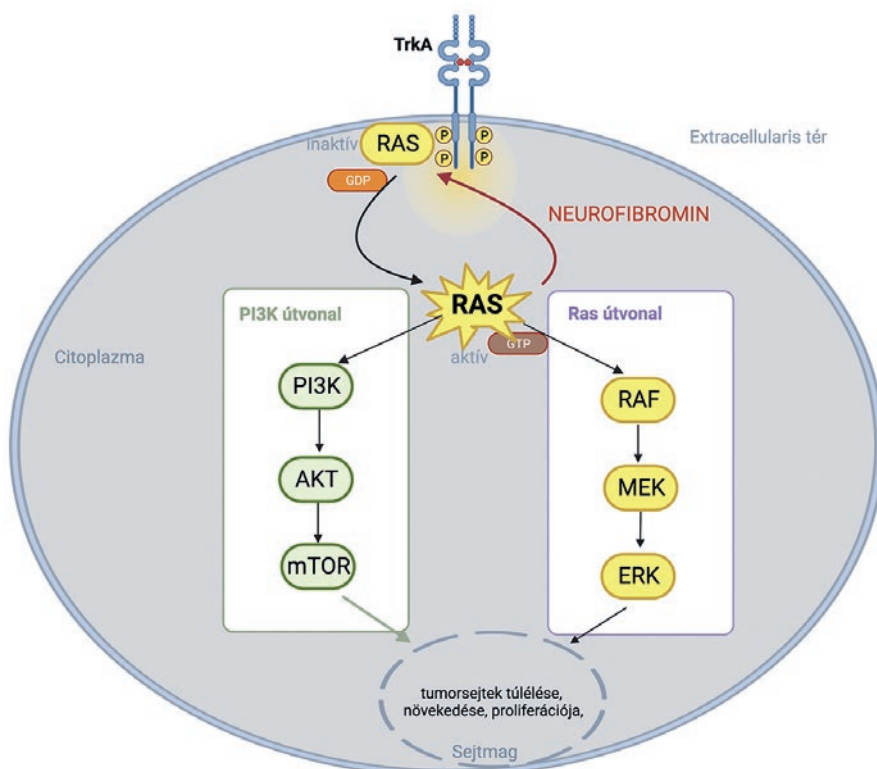
A jelenleg alkalmazott és vizsgálat alatt álló készítmények ezeket az útvonalakat célozzák. A sirolimus mTOR-inhibitor lassítja a PN progresszióját és csökkenti az általa okozott fájdalmat (41). A RAS jelátviteli útvonalat gátló tipifarnib javítja az életminőséget, de a tumor progresszióját nem tudja megállítani (41). A fibroblaszt gátló pirfenidon megállítja a PN progressziót, de nem vezet a PN tumortömegének regressziójához (41). A pegilált interferonok antiproliferatív és antiangiogén hatásuknak köszönhetően csökkentik a fájdalmat, és akár tumorregresszióhoz is vezethetnek (41, 43). A MEK inhibitorok, mint a selumetinib, imatinib, binimetinib (oralis, szelektív, MEK1/2 inhibitor), trameetinib (oralis, szelektív MEK1/2 inhibitor), mirdametinib (oralis MEK1/2 inhibitor), és az oralis tirozin kináz gátló cabozantinib (felnőtteknél hepatocellularis carcinómában és előrehaladott vesesejtes carcinómában alkalmazták), klinikai vizsgálatokban a PN tumortérfogatának 10-20%-os csökkenéséhez vezettek (41, 43, 45). A felsoroltak közül a leghatékonyabbnak a selumetinib (Koselugo®) bizonyult. A vizsgált személyek 60-70%-ában a tumor méretét legalább 20%-kal csökkentette, a PN által okozott fájdalom, torzító hatás és a beteg mobilitása jelentősen javult. A mérhető terápiás válasz kialakulásáig eltelt idő átlagosan 8 ciklus vagy 6,9 hónap volt, de a klinikai javulás már jóval hamarabb észlelhető

volt (43, 45). Az esetek több, mint 80%-ában az eredmény tartósan (>1 év) fennállt.

Az orális szelektív MEK-inhibitor selumetinib alkalmazását ezek alapján 2020-ban az Amerikai Gyógyszerügynökség (FDA), majd 2021-ben az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) is jóváhagyta. Jelenleg Magyarországon is elérhető, progresszív, tüneteket okozó, inoperabilis plexiform neurofibroma esetében, 3 éves kor felett (USA-ban 2 éves kor felett) (43).

A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján a MEK inhibitorok alkalmazását a legjobb terápiás hatás eléréséhez minél korábbi életkorban javasolt elkezdni, ugyanis ekkor progrediál leggyorsabban a PN (45). A SPRINT trial alapján a MEK inhibitorra részleges választ/remissziót (partial response: PR) elérő csoportban az átlag életkor alacsonyabb volt (9,5 év), mint a terápia rezisztens csoportban, bár a maximális tumorméret-csökkenés nem korrelált az életkorral (13,3 év) (45).

A MEK jelátviteli út gátlásának bevezetése hatalmas előrelépést jelentett a gyermekkori optikus gliomával (optic pathway glioma, OPG) diagnosztizált betegek számára is (47, 48, 49). A PBTC-029 több karú klinikai fázis I/II vizsgálat során Fangusaro és mtsai. a klinikai vizsgálat nem NF1-asszociált recidiváló és progresszív optikus gliomával (OPG) diagnosztizált betegek adatait elemezték (48, 50).



4. ábra

Az NF1 pathomechanizmusa: A neurofibromin fiziológiásan inaktiválja a RAS fehérjét, gátolva ezáltal a RAS/RAF/MEK/ERK jelátviteli útvonalat. Az NF1-es betegeknél a neurofibromin gátló funkciója kiesik, ami az útvonal kontrollálatlan túlműködéséhez, proliferációhoz vezet. NF1-es betegeknél az mTOR útvonal is túlműködik

MEK-gátló (selumetinib) kezelés hatására a 25, előzetesen kezelt, recidiváló OPG-s beteget tartalmazó kohortban, a betegek 24%-a részleges terápiás választ mutatott (2-dimenziós térfogat 50%-os csökkenése), további 50%-nál megállt a tumor progressziója (stabil betegség, stable disease, SD), a terápiás válasz 0% és 50% között változott, és a kohort 25%-a a kezelés alatt progrediált. A progressziómentes túlélés is jelentősen jobb válaszarányt mutatott az egykomponensű vinblastinhez képest. A funkcionális eredményeket is feldolgozva, a 19 értékelhető beteg közül 4-nél javult a látásélesség és 5-nél látótér javulás volt kimutatható.

A selumetinib leggyakoribb mellékhatásai közé tartoznak a gastrointestinalis panaszok, acné, paronchyia, CK emelkedés, mucositis és gyengeség, melyeket a betegek jól tolerálnak.

Arra vonatkozóan még nem állnak rendelkezésre klinikai adatok, hogy a kezelés elhagyható-e a későbbiekben, illetve milyen hosszútávú hatásai lehetnek a terápiának (43, 45).

Megbeszélés

A közleményben a legújabb kutatási eredményekre kitérve kerültek ismertetésre az eddig alig kezelhető, szisztémás betegségek legújabb terápiás lehetőségei.

A gyermekkorban jelentkező melanoma malignum terápiájában a rendelkezésre álló kevés esetszám miatt még limitáltak az eredmények, azonban várható, hogy a felnőttéknél alkalmazott készítmények a közeljövőben gyermekek számára is elérhetőek lesznek.

A vascularis malformációknál egyre több biztató eredményt értek el az elmúlt években célzott terápiás lehetőségekkel, azonban ezek még mindig nem kuratív terápiák, valamint a készítmények elhúzódo alkalmazásának lehetőségei egyelőre kérdések.

Neurofibromatosisban szintén biztatóak az első eredmények, azonban további újabb készítmények várhatóak, illetve szükség van az alkalmazott terápiás modalitások hosszú távú alkalmazásának vizsgálatára is.

A bőrgyógyászok, gyermekbőrgyógyászok számára elengedhetetlen az irodalom folyamatos követése és az alkalmazott terápiák tárházának bővítése, melynek segítségével a korábban reménytelennek tűnő betegségekben szenvedő betegek gyógyulási esélyei jelentősen megnövekednek, életminőségük kifejezetten javul.

IRODALOM

1. *Belysheva T.S., Vishnevskaya Y.V., Nasedkina T.V. és mtsai.*: Melanoma arising in a Giant congenital melanocytic nevus: Two case reports. *Diagn Pathol.* (2019) *14*(1), 21. doi: 10.1186/s13000-019-0797-1.
2. *Kinsler V., O'Hare P., Jacques T., és mtsai.*: MEK inhibition appears to improve symptom control in primary NRAS-driven CNS melanoma in children. *Brit. J. of cancer.* (2017) *116*(8), 990–993. doi: 10.1038/bjc.2017.49.
3. *Kinsler V.A., Shaw A.C., Merks J.H., és mtsai.*: The face in congenital melanocytic nevus syndrome. *Am. J. Med. Gen. A* (2012) *158A*(5), 1014–1019. doi: 10.1002/ajmg.a.34217.
4. *Polubothu S., McGuire N., Al-Olabi L., és mtsai.*: Does the gene matter? Genotype-phenotype and genotype-outcome associations in congenital melanocytic naevi. *The British journal of dermatology*, (2020) *182*(2), 434–443. doi: 10.1111/bjd.18106
5. *Farabi B., Akay B. N., Goldust M., és mtsai.*: Congenital melanocytic naevi: An up-to-date overview. *The Austral. J. of dermatol.* (2021) *62*(2), e178–e191. doi: 10.1111/ajd.13535
6. *Salgado C. M., Basu D., Nikiforova M., és mtsai.*: BRAF mutations are also associated with neurocutaneous melanocytosis and large/giant congenital melanocytic nevi. *Ped. and developmental pat.* (2015) *18*(1), 1–9. doi: 10.2350/14-10-1566-OA.1
7. *Mir A., Agim N. G., Kane A. És mtsai.*: Giant Congenital Melanocytic Nevus Treated With Trametinib. *Pediatrics.* (2019) *143*(3), e20182469. doi: 10.1542/peds.2018-2469.
8. *Copland E., Pearson B.* Congenital melanocytic naevus syndrome, is there a role for trametinib monotherapy. *J Paediatr Child Health.* (2023) *59*, 697-699. doi: 10.1111/jpc.16393.
9. *Choi Y.S., Erlich T.H., von Franque M., és mtsai.*: Topical therapy for regression and melanoma prevention of congenital giant nevi. *Cell.* (2022) *185*(12), 2071–2085.e12. doi: 10.1016/j.cell.2022.04.025.
10. *PDQ Pediatric Treatment Editorial.* Childhood Melanoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. Board., Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). PDQ Cancer Information Summaries (2023) [Internet].
11. *Kinsler V.A., O'Hare P., Bulstrode N. és mtsai.*: Melanoma in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol.* (2017) *176*(5), 1131-1143. doi: 10.1111/bjd.15301.
12. *Scard C., Aubert H., Wargny M., és mtsai.*: Risk of melanoma in congenital melanocytic nevi of all sizes: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2023) *37*(1), 32-39. doi: 10.1111/jdv.18581.
13. *Leonardi G.C., Falzone L., Salemi R., és mtsai.* Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). *Int J Oncol.* (2018) *52*(4), 1071-1080. doi: 10.3892/ijo.2018.4287. .
14. *Geoerger B., Bergeron C., Gore L., és mtsai.*: Phase II study of ipilimumab in adolescents with unresectable stage III or IV malignant melanoma. *Eur J Cancer.* (2017) *86*, 358-363. doi: 10.1016/j.ejca.2017.09.032.
15. *Yu C., Cheng X., Li H., és mtsai.*: Advanced malignant melanoma from a giant congenital melanocytic nevus in a child. *Asian J Surg.* (2022) *45*(10), 2094-2095. doi: 10.1016/j.asjsur.2022.04.113.
16. *Geoerger B., Kang H.J., Yalon-Oren M., és mtsai.*: Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* (2020) *21*(1), 121-133. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30671-0.
17. *Van Damme A., Seront E., Dekeuleeneer V., és mtsai.*: New and Emerging Targeted Therapies for Vascular Malformations. *Am J Clin Dermatol.* (2020) *21*(5), 657-668. doi: 10.1007/s40257-020-00528-w.
18. *Mansur A., Radovanovic I.* Vascular malformations: An overview of their molecular pathways, detection of mutational profiles and subsequent targets for drug therapy. *Front Neurol.* (2023) *14*, 1099328. doi: 10.3389/fneur.2023.1099328.
19. *Queisser A., Seront E., Boon L.M., és mtsai.*: Genetic Basis and Therapies for Vascular Anomalies. *Circ Res.* (2021) *129*(1), 155-173. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318145.
20. *Leoni C., Gullo G., Resta N., és mtsai.*: First evidence of a therapeutic effect of miransertib in a teenager with Proteus syndrome and ovarian carcinoma. *Am J Med Genet A.* (2019) *179*(7), 1319-24. doi: 10.1002/ajmg.a.61160.
21. *Polubothu S.* Genotype-guided medical treatment of arteriovenous malformation. *Clin Exp Dermatol.* (2021) *46*(4), 800-801. doi: 10.1111/ced.14439.
22. *Hammill A.M., Wentzel M.S., Gupta A., és mtsai.* Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer* (2011), *57*(6), 1018-24. doi: 10.1002/pbc.23124.

23. Holm A., Te Loo M., Schultze Kool L., és mtsai.: Efficacy of Sirolimus in Patients Requiring Tracheostomy for Life-Threatening Lymphatic Malformation of the Head and Neck: A Report From the European Reference Network. *Front Pediatr.* (2021) 30(9), 697960. doi: 10.3389/fped.2021.697960.
24. Adams D.M., Trenor C.C. 3rd, Hammill A.M., és mtsai.: Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. *Pediatrics.* (2016) 137(2), e20153257. doi: 10.1542/peds.2015-3257.
25. Badia, P., Ricci, K., Gurria, J.P. és mtsai.: Topical sirolimus for the treatment of cutaneous manifestations of vascular anomalies: a case series. *Pediatr Blood Cancer.* (2020) 67(4), e28088. doi: 10.1002/pbc.28088.
26. Farges, D., Sigg, N., Ville, D., és mtsai.: Use of mTOR inhibitors (rapalogs) for the treatment of skin changes in tuberous sclerosis complex. *Arch Pediatr.* (2022) 29(5S), 5S20-5S24. doi: 10.1016/S0929-693X(22)00286-X.
27. Venot Q., Blanc T., Rabia S.H., és mtsai.: Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature.* (2018) 558(7711), 540-546. doi: 10.1038/s41586-018-0217-9.
28. Corporation., Novartis Pharmaceuticals. Viojoyce: Prescribing Information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215039s000lbletd.pdf. [Online] 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215039s000lbletd.pdf.
29. Luu M., Vabres P., Devilliers H., és mtsai.: Safety and efficacy of low-dose PI3K inhibitor taselisib in adult patients with CLOVES and Klippel-Trenaunay syndrome (KTS): the TOTEM trial, a phase 1/2 multicenter, open-label, single-arm study. *Genet Med.* (2021) 23(21), 2433-2442.
30. Ranieri C., Di Tommaso S., Loconte D.C., és mtsai.: In vitro efficacy of ARQ 092, an allosteric AKT inhibitor, on primary fibroblast cells derived from patients with PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Neurogenetics.* (2018) 19(2), 77-91. doi: 10.1007/s10048-018-0540-1.
31. Forde K., Resta N., Ranieri C., és mtsai.: Clinical experience with the AKT1 inhibitor miransertib in two children with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Orphanet J* (2021) 16(1), 109. doi: 10.1186/s13023-021-01745-0.
32. Lekwuttikarn R., Lim Y.H., Admani S., és mtsai.: Genotype-Guided Medical Treatment of an Arteriovenous Malformation in a Child. *JAMA Dermatol.* (2019) 155(2), 256-257. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.4653.
33. Al-Olabi L., Polubothu S., Dowsett K., és mtsai.: Mosaic RAS/MAPK variants cause sporadic vascular malformations which respond to targeted therapy. *J Clin Invest.* (2018) 128(4), 1496-1508. doi: 10.1172/JCI98589.
34. Edwards E.A., Phelps A.S., Cooke D., és mtsai.: Monitoring Arteriovenous Malformation Response to Genotype-Targeted Therapy. *Pediatrics.* (2020) 146(3), e20193206. doi: 10.1542/peds.2019-3206.
35. Zhu W., Chen W., Zou D., és mtsai.: Thalidomide Reduces Hemorrhage of Brain Arteriovenous Malformations in a Mouse Model. *Stroke.* (2018) 49(5), 1232-1240. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020356.
36. Boon L.M., Dekeuleeneer V., Coulie J. és mtsai.: Case report study of thalidomide therapy in 18 patients with severe arteriovenous malformations. *Nature Cardiovascular Research.* (2022) 18(1), 39-47. doi: 10.5114/wo.2014.40782.
37. Robert F., Desroches-Castan A., Bailly S., és mtsai.: Future treatments for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis.* (2020) 15(1), 4. doi: 10.1186/s13023-019-1281-4.
38. Ji Y., Chen S., Yang K., és mtsai.: Kaposiform hemangioendothelioma: current knowledge and future perspectives. *Orphanet J Rare Dis.* (2020) 15(1), 39. doi: 10.1186/s13023-020-1320-1.
39. Palla S., Lőrincz K., Bánvölgyi A., és mtsai.: NF1 bőrgyógyászati vonatkozásai: új diagnosztikai kritériumrendszer és terápiás modalitások. *BVSZ.* (2022) 98(2), 88–96. doi: 10.7188/bvsz.2022.98.2.6
40. Veres K., Bene J., Hadzsiev K., és mtsai.: Superimposed Mosaicism in the Form of Extremely Extended Segmental Plexiform Neurofibroma Caused by a Novel Pathogenic Variant in the NF1 Gene. *Int. J. Mol. Sci.* (2023), 24(15), 12154. doi: 10.3390/ijms241512154.
41. Wilson B.N., John A.M., Handler M.Z., és mtsai.: Neurofibromatosis type 1: New developments in genetics and treatment. *J Am Acad Dermatol.* (2021) 84(6), 1667-1676. doi: 10.1016/j.jaad.2020.07.105.
42. Legius E., Messiaen L., Wolkenstein P., és mtsai.: Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med.* (2021) 23(8), 1506-1513. doi: 10.1038/s41436-021-01170-5.
43. Fisher M.J., Blakeley J.O., Weiss B.D., és mtsai.: Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol.* (2022) 24(11), 1827-1844. doi: 10.1093/neuonc/noac146.
44. Pearson A.D., Allen C., Fangusaro J., és mtsai.: Paediatric Strategy Forum for medicinal product development in mitogen-activated protein kinase pathway inhibitors: ACCELERATE in collaboration with the European Medicines Agency with participation of the Food and Drug Administration. *Eur J Cancer* (2022) 177, 120-142. doi: 10.1016/j.ejca.2022.09.036.
45. Armstrong AE, Belzberg AJ, Crawford JR, és mtsai.: Treatment decisions and the use of MEK inhibitors for children with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *BMC Cancer.* (2023) 23(1), 533. doi: 10.1186/s12885-023-10996-y
46. Menyhart o., Vas B., Györffy B. és mtsai.: A személyre szabott terápia legújabb lehetőségei a molekuláris onkológiában. *SCIENTIA ET SECURITAS.* (2021) 2, 191–199. doi: org/10.1556/112.2021.00035.
47. Banerjee A., Jakacki R.I., Onar-Thomas A., és mtsai.: A phase I trial of the MEK inhibitor selumetinib (AZD6244) in pediatric patients with recurrent or refractory low-grade glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTC) study. *Neuro Oncol.* (2017) 19(8), 1135-1144. doi: 10.1093/neuonc/now282.
48. Fangusaro J., Onar-Thomas A., Poussaint T.Y., és mtsai.: A phase II trial of selumetinib in children with recurrent optic pathway and hypothalamic low-grade glioma without NF1: a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *Neuro Oncol.* (2021) 23(10), 1777-1788. doi: 10.1093/neuonc/noab047.
49. Ramaswamy, V., Bartels, U. Selumetinib for optic pathway glioma: Seeing through the fog, (not yet) the end of the tunnel? *Neuro Oncol.* (2021) 23(10), 1627-1628. doi: 10.1093/neuonc/noab164.
50. Fangusaro J., Onar-Thomas A., Young Poussaint, T., és mtsai.: Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade glioma: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* (2019) 20(7), 1011-1022. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30277-3.

Érkezett: 2023.08.20.

Közlésre elfogadva: 2023.09.14.