

**PD-1 gátló immuncheckpoint inhibitorok klinikai  
prognosztikai elemzése malignus melanómában és a  
bőr laphámsejtes karcinómájában**

Tézisfüzet

**Dr. Kuzmanovszki Daniella**

Semmelweis Egyetem

Rácz Károly Konzervatív Orvostudományi Tagozat



Témavezető: Dr. Holló Péter, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Németh István Balázs, Ph.D.,  
egyetemi docens  
Dr. Dános Kornél, Ph.D., egyetemi  
adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Reusz György, az MTA tagja, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Hidvégi Bernadett, Ph.D., egyetemi  
docens

Dr. Szabó László, professzor emeritus

Budapest  
2024

## 1. BEVEZETÉS

Az elmúlt években az immuncheckpoint inhibitorok (ICI) jelentős szerephez jutottak a különböző rosszindulatú daganatos megbetegedések kezelésében. Az ICI-k közé tartozó és központi szerepet játszó programozott sejthalál protein-1 (PD-1) inhibitorok a tumorelles immunrendszer aktiválásával fejtik ki hatásukat. A melanoma nagy mutációs rátájú tumor, így elsőként előrehaladott melanomában került bevezetésre PD-1 ICI. Korábban az előrehaladott cSCC-nek a prognózisa kifejezetten rossz volt, a standard szisztémás terápiák (platina alapú citotoxikus kemoterápia vagy epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) inhibitorok) kevésbé voltak hatékonyak. Fordulópontot jelentett a cemiplimab PD1 inhibitor bevezetése, mely jelentős javulást eredményezett az előrehaladott cSCC terápiájában.

A PD-1 inhibitorok olyan monoklonális antitestek, amelyek blokkolják a tumorsejtek felszínén expresszáldó PD-L1 és T-sejtek felszínén lévő PD-1 kapcsolódását, ezáltal T-sejt közvetített tumorelles immunitást indukálnak.

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

Első vizsgálatunkban retrospektív módon elemeztük a PD1-inhibitorral (nivolumabbal vagy pembrolizumabbal) kezelt AM-betegek túlélési eredményeit egy 77 hónapos megfigyelési időszak alatt.

A második vizsgálatunkban PD1-gátló cemiplimab terápia adatait értékeltük la-cSCC-ben vagy m-cSCC-ben szenvedő páciensek körében.

**2.1. Mindkét vizsgálat elsődleges végpontja** a teljes túlélés (OS), a progressziómentes túlélés (PFS), az objektív válaszarány (RR) és a betegségkontroll arány (DCR) meghatározása volt.

**2.2 A másodlagos végpontként** a mellékhatásprofil és a biztonságossági adatok értékelését tűztük ki. Arra törekedtünk, hogy értékeljük a mellékhatások előfordulását, valamint súlyosságuk és gyakoriságuk lehetséges összefüggését a betegek túlélésével.

3. Mindkét tanulmányban célul tűztük ki, hogy olyan potenciális **új biomarkereket** találjunk, amelyek alkalmasak lehetnek az ICI-kre adott válasz előrejelzésére.

## 3. MÓDSZEREK

Vizsgálatainkat a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikáján végeztük.

### **3.1. I. Vizsgálat - Klinikai adatok**

Az adatok gyűjtése 2015. május 1- 2021. október 31. között zajlott, a vizsgálat lezárása 2021. június 30. történt, biztosítva minimum négy hónapos követési időszakot. A betegek olyan metasztatikus vagy inoperábilis előrehaladott melanomában szenvedő páciensek voltak, akik legalább két ciklus PD-1 gátló kezelést kaptak monoterápiaként a vizsgálati időszak alatt. Kizártuk a primer nyálkahártya melanomában vagy primer uvealis melanomában szenvedő egyéneket, valamint a hiányos egészségügyi dokumentációval rendelkező betegeket.

A nivolumabot kéthetente 3 mg/ttkg, vagy 2-4 hetente 240 mg-os dózisban intravénásan, a pembrolizumabot 3 hetente 2 mg/ttkg vagy 3 hetente 200 mg-os, vagy 6 hetente 400 mg-os állandó intravénás dózisban kapták a páciensek. A PD-1 gátló kezelést a páciensek progresszióig, vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig, halálig, vagy egyéb a kezelőorvos által javasolt terápia felfüggesztéséig kapták.

A kezelés alatt álló betegek adatainak feldolgozását a demográfiai adatok, a primer melanoma altípusai, a melanoma kezdeti megjelenési stádiuma, a BRAF mutáció jelenléte és a laktát-dehidrogenáz (LDH) szint, valamint egyéb kiindulási paraméterek mentén értékeltük.

A túlélési mutatókat a képalkotó (MRI, CT) adatok alapján dolgoztuk fel.

A kezelés során felmerülő nemkívánatos események (AE) súlyosságát és típusát a Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.5.0 besorolása szerint vizsgáltuk.

### **3.2. II. Vizsgálat - Klinikai adatok**

Az adatokat a 2020. február 1. és 2023. január 31. közötti időszakra vonatkozóan gyűjtöttük össze. A vizsgált időszakban a lokálisan előrehaladott cSCC-ben és/vagy metasztatikus cSCC-ben szenvedő betegek legalább két ciklus standard dózisu (3 hetente 350mg) intravénás cemiplimab kezelésben részesültek. A vizsgálatunkban nem kerültek kizárásra a szolid szervtranszplantált recipiensek, illetve az immunszuppresszált betegek sem, felső korhatár nem volt a beválasztáskor.

### **3.3. Statisztikai elemzés**

A “real world” vagy másnéven a mindennapi praxisban tapasztalt valós összétűlést (rwOS) a PD1-gátló terápia kezdő dátuma és az utolsó utánkövetés vagy a beteg halálának időpontja közti időszak. A mindennapos praxisban tapasztalt, valós progressziómentes túlélést (rwPFS) a kezelés kezdetétől a betegség progressziójának vagy halálának időpontjáig, vagy ha nem volt progresszió, az utolsó utánkövetésig határoztuk meg. A leíró elemzéseket Mann-Whitney U-teszttel vagy Fisher-féle egzakt teszttel végeztük. Az RwOS és az rwPFS arányának becslése Kaplan-Meier módszerrel történt. A log-rank tesztet használtuk az egyes kockázati tényezők túlélési görbéi közötti különbségek összehasonlítására. Az egyváltozós értékelésben szignifikáns paramétereket választottuk ki a többváltozós Cox proportional hazard regressziós analízishez.

#### 4. EREDMÉNYEK

##### 4.1 I. Vizsgálat

###### 4.1.1. A páciensek demográfiai adatai

A vizsgált időszakban 126 előrehaladott melanomás beteget kezeltünk PD-1 ICI monoterápiával klinikánkon, 7 páciens kizárásra került az elemzésből (3 okuláris

melanoma, 4 nyálkahártya melanoma primer tumor miatt). Összesen 119 beteget tudtunk bevonni vizsgálatunkba, akiket PD-1 ICI nivolumabbal vagy pembrolizumabbal kezeltünk 2015. május 1. és 2021. október 31. között.

A medián követési idő a kezelés megkezdésétől 45,1 hét volt (17,3-112,1 tartomány között), a pembrolizumab vagy nivolumab infúziós ciklusa medián értéke 14 (7-32 tartomány között) volt. A betegek átlag életkora 69 év volt, köztük 68 páciens (57,1%) volt férfi. 117 betegnél (98,28%) 0 vagy 1 ECOG státuszt észleltünk, és csak 2 páciensnél volt az ECOG státusz  $\geq 2$ . Az anti-PD1 terápia kezdetén 9 betegnél (7,56%) mértünk emelkedett LDH szintet. 52 páciens (43,7%) részesült nivolumab kezelésben, míg 66 (55,5%) kapott pembrolizumab terápiát. 81 beteg (68,1%) kapott PD1 ICI-t elsővonalbeli kezelésként, míg 38 (31,9%) másod- vagy harmadvonalbeli terápiaként. A kezelés megkezdésekor 56 esetben (47,04%) állapítottunk meg M1c státuszt.

A primer melanoma szövettani jellemzőit tekintve 36 páciensnél (30,3%) pT4b melanomát, 35 esetben (29,4%) pTx-t (ahol az elsődleges melanoma Breslow vastagsága nem volt meghatározható) vagy okkult melanomát regisztráltunk.

88 esetben (73,9%) BRAF vad típusú melanómát diagnosztizáltunk, míg 31 betegnél (26,1%) mutatunk ki BRAF V600 mutációt. 7 BRAF-pozitív előrehaladott melanómában szenvedő beteg (5,88%) kapott nivolumabot vagy pembrolizumabot elsővonalbeli terápiaként. A BRAF V600 mutációt mutató esetek közül 24 (20,16%) kapott előzőleg BRAF-MEK gátló kombinációs kezelést. 25 betegnél (21%) regisztráltunk agyi áttétet a kezelés megkezdésekor.

Immun-mediált mellékhatás (irAE) a 119 betegből 55-nél (46,3%) alakult ki. Ezen páciensek közül 31-nek (26,1%) volt egynél több irAE-ja. 49 esetben (41,2%) a kezelést a betegség progressziója miatt, míg elfogadhatatlan toxicitás kialakulása okán 13 (10,9%), 2 páciensnél (1,7%) pedig CR miatt függesztettük fel. A vizsgált időszakban 19 beteg (16%) halt meg, közülük ketten a COVID-19 fertőzés szövődményei következtében.

#### **4.1.2. Hatékonyság – Túlélési adatok**

Az objektív válaszarány (ORR) 16,8%-nak bizonyult. A betegség-kontroll ráta (DCR) 52,08% volt. A korábban nem kezelt páciensek és a nem első vonalbeli PD1 ICI-vel kezelt betegek ORR-értéke nagyon hasonló volt: 17,2%, illetve 15,78%. A vad típusú BRAF esetek ORR-értéke



19,31%, míg a BRAF-pozitív betegeknel 9,67% bizonyult. A BRAF V600 mutációval rendelkező 31 betegből csak 7 kapott anti-PD1 ICI-t elsővonalbeli terápiaként. A BRAF pozitív esetek közül 2 mutatott CR-t, 1 esetben alakult ki PR.

Két részre osztottuk az eseteket: jól reagálók vagy reszponderek (reszponderek,  $n = 20$ ), akiknél CR vagy PR alakult ki, illetve non-reszponderekre ( $n = 98$ ), akiknél SD-t vagy PD-t mértünk, és ennek függvényében néztük a demográfiai és a klinikai jellemzőket a túlélési mutatókkal.

A teljes populáció átlagos OS-e 130 hétnak bizonyult, míg a PSF 54 hét volt. A 70 évnél fiatalabb betegeknel a medián OS 135 hét volt, míg az idősebb pácienseknél a medián OS 86 hét, és az mPFS majdnem azonos volt a két csoportban (54,5 hét,  $p = 0,982$ ). A BRAF-mutáns melanómában szenvedő betegeknel rövidebb medián OS-t és PFS-t azonosítottunk, mint a BRAF vad típusú esetén, a medián OS 71 hét vs 130 hét volt (BRAF-mutációban szenvedő betegek HR a halálózásra 1,96, 95% CI 1,02-3,77  $p = 0,004$ ), a medián PFS 35 hét vs. 58 hét (HR a progresszióra 2,68, 95% CI 1,26-5,72  $p = 0,011$ ).

Megfigyeltük, hogy a BRAF-pozitív esetek, akik korábban BRAF-inhibitor kezelést kaptak (MEK-gátlóval vagy anélkül) és többedvonalban részesültek a PD-1 ICI terápiában, hosszabb túlélést mutattak azokhoz a betegekhez képest, akik nem kaptak előzetesen BRAF inhibitorot. A progressziómentes túlélés median értéke (mPFS) 61 hét volt 12 héthez képest ( $p = 0,022$ ).

Az agyi áttét nélküli esetek OS és a PFS értéke hosszabb az agyi metasztázisban szenvedő betegekhez képest (mOS 135 hét vs. 71 hét; az agyi metasztázisos esetek a HR halálásra 0,84 volt, 95%-os CI 0,09–7,73,  $p = 0,880$ , mPFS 61 hét vs 36 hét; HR a progresszióra 1,62, 95%-os CI 0,18-14,25,  $p = 0,666$ ).

Azoknál a pácienseknél, akiknél egynél több irAE alakult ki, hosszabb OS-t és PFS-t észleltünk azokhoz képest, akiknél nem volt immune mediált mellékhatásuk: a medián OS 258 hét volt 1 > irAE-ben szenvedő esetek körében és 46 hét azoknál a pácienseknél, akiknél nem alakult ki irAE (HR a halálásra 0,21, 95% CI 0,10-0,44,  $p < 0,001$ ). A medián PFS-t nem érték el az egynél több irAE-tel rendelkező betegek, és a HR 0,17 volt (95% CI 0,08-0,35,  $p < 0,001$ ) az irAE-nélkülieknél.

A súlyos, 3-4. fokozatú irAE jelenléte jobb túlélési eredményt mutatott (HR a halálózásra 0,14, 95% CI 0,02-1,03  $p < 0,053$ ), a HR progresszióra 0,11 (95%-os CI 0,01-0,89,  $p = 0,038$ ).

Azok a betegek, akik egyidejűleg sugárterápiát és ICI monoterápiát is kaptak szignifikánsan megnyúlt az OS-e ( $p < 0,010$ ).

#### **4.1.3. Toxicitás**

55 beteg (46,2%) tapasztalt irAE-t. Enyhe (1-2. fokozatú irAE 37 páciensnél (31,08%) alakult ki, míg súlyos (3-4. fokozatú) irAE 18 esetben (15,12%). A kezeléssel összefüggő haláleset nem fordult elő. Hepato-pancreato-biliaris irAE-t 26,15%-ban, míg endokrin 23,52%-ban és gasztrointesztinális rendszer iaAE-t 19,32%-ban figyeltünk meg. A súlyos, 3-4. fokozatú irAE között a vastagbélgyulladás (9,24%) és a tüdőgyulladás (6,72%) volt a leggyakoribb. A mellékhatások kezeléseként 42 betegnél (35,28%) volt szükség immunszuppresszív terápia bevezetésére, legtöbbször szisztémás szteroid adtunk, 2 esetben infliximab terápiát adtunk. 13 páciensnél (10,92%) a PD1 ICI kezelést végleg felfüggesztettük a nemkívánt súlyos események előfordulása miatt.

#### **4.2. II. vizsgálat:**

#### 4.2.1. Klinikai adatok

A vizsgálatunkba 25 beteget vontunk be, átlagos életkoruk 78 év (65-82,5 közötti tartomány) volt. A páciensek 68%-a férfi volt, 17 beteg (68%) volt 70 év feletti. 9 páciensnél (36%) volt T4a T-stádium, míg 2 esetben (8%) ismeretlen T-stádium (Tx). 22 betegnél (80%) lokálisan előrehaladott cSCC, 5 páciensnél (20%) pedig távoli, tüdő metasztázisok voltak. A primer tumor lokalizációja 17 (68%) betegnél a fej-nyak régióban volt, 3 (12%) esetben végtagon és 5 (20%) páciensnél a törzsön. Az általános állapotot tekintve 19 betegnél (73%) az ECOG 0, 5-nél (20%) az ECOG 1 és egy esetben (4%) az ECOG 2 értéket észleltünk.

Kiinduláskor 14 (56%) esetben normál veseműködést ( $\geq 60$  GFR ml/l/m<sup>2</sup>L) tapasztaltunk, 11 páciensnél (44%) 60 ml/l/m<sup>2</sup>L-nél alacsonyabb volt a GFR.

7 betegnél (28%) észleltünk kezdetben jelzett anémiát (80-100 g/l hemoglobinszint).

13 páciensnek (52%) volt korábban már egyéb rosszindulatú daganata. Ezek közül 8 betegnek (32%) volt bazálsejtes karcinómája, háromnak (12%) melanómája és négynek (16%) limfoproliferatív betegsége.

A 25 eset közül 5 beteg (20%) volt immunhiányos, közülük 4 (16%) krónikus limfocitás leukémiában (CLL) szenvedett, egy páciens pedig vesetranszplantált volt.

#### **4.2.2. A terápia jellemzői**

Elsővonalban 22 beteg (88%) részesült cemiplimab kezelésben, másodvonalban hárman (12%) kapták.

12 beteg (48%) részesült sugárkezelésben is, ebből 5 páciens (20%) kapott irradiációt a lokálisan előrehaladott tumorra, 5 esetben (5%) metasztatikus nyirokcsomóra, és két betegnél (8%) mindkét régióra.

#### **4.2.3. Hatékonyság – Túlélési adatok**

A számítások szerint az ORR a teljes vizsgált populációban 52%, az immunhiányos alcsoportban 60%, a la-cSCC 55% és a m-cSCC eseteknél 40% volt. A DCR az összpapulációt tekintve 76%, míg az immunhiányos betegekénél magasabb: 80% értéket mutatott, a la-cSCC 80% és m-cSCC 60% volt. Összehasonlítottuk a demográfiai és klinikai jellemzőket a reszponderek (CR + PR) (n=13) és a non-reszponderek (SD + PD) (n=12) között, ennek függvényében vizsgáltuk a túlélési eredmények közti összefüggéseket is.

A vizsgálat lezárultakor a cemiplimab terápiát 10 páciens (40%) kapta, és a kezelés átlagos időtartama 48 hét volt.

15 betegnél (60%) függesztettük fel a kezelést, ebből 6 esetben (24%) progresszió, 6 betegnél (24%) toxicitás miatt, 2 páciens (8%) nem a betegséggel és nem a kezeléssel összefüggő okból hunyt el.

A vizsgálatunk alatt a medián OS és a PFS értékek még nem voltak elérhetőek. A magas ORR adatok alapján feltételezhető, hogy a PFS és az OS értékek szorosan közel voltak egymáshoz, így a túlélési elemzés alapjául “mean” ún. fő OS értéket használtuk.

z OS 85,06 hétnek bizonyult. A 70 évnél idősebb betegeknél a túlélés hasonló volt (87,05 hét), mint a fiatalabb pácienseknél (<70 év), 83,75 hét.

Rövidebb OS találtunk az M1 státuszú, távoli áttétellel rendelkező betegeknél (42,37 hét), összehasonlítva a lokálisan előrehaladott (91,38 hét) és regionális in tranzit és/vagy nyirokcsomó-metasztatikus (65,88 hét) eseteknél.

Az immunuszuppresszált páciensek túlélési adatai hasonlóak voltak a teljes vizsgálati populációéhoz.

Azok a betegek, akiknél nem alakult ki immun-mediált mellékhatás a cemiplimab-kezelés során, hosszabb volt az OS (76,43 hét versus 45,29 hét  $p=0,542$ ). Az átlagos túlélés rövidebb volt csökkent vesefunkció (GFR <60 ml/l/m<sup>2</sup>L esetén).

#### 4.2.4. Toxicitás

Összességében 34 nemkívánatos eseményt azonosítottunk. 16 (64%) páciens tapasztalt legalább egy irAE-t: 9 (36%) betegnél alakult ki súlyos, 3-4. fokozatú mellékhatás, és 11 esetben (10 betegnél, 40%) volt szükség kórházi ellátásra. 6 (24%) páciensnél a kialakult súlyos irAE a kezelés megszakításához vezetett. Fatális kimenetelű nem kívánt esemény nem volt.

A leggyakrabban előforduló irAE a thyreoditis volt (a betegek 24%-ában fordult elő), ezt követte a nephritis (16%), vérszegénység (16%), vastagbélgyulladás (12%) és hasnyálmirigy-gyulladás (12%).

A súlyos, 3-4 fokozatú irAE tekintetében 2 esetben pneumonitist regisztráltunk, illetve egy-egy esetben nephritis, colitis, neutropenia, pancreatitis, myositis és egy betegnél pneumothorax (PTX) alakult ki.

Az 5 immunszuppresszált páciens között 3 esetben alakult ki irAE, de ezek közül egy sem vezetett a kezelés felfüggesztéséhez.

A cemiplimab kezelés a vesetranszplantált páciens esetében nem vezetett az átültetett vese kilökődéséhez.

## 5. KÖVETKEZTETÉSEK

Az első vizsgálatunkban több AM-s beteg előrehaladott életkorú ( $\geq 70$  év), előzetes kezelésben részesült, agyi metasztázisban (M1d stádiumú betegség) vagy aktív autoimmun betegségben szenvedett, BRAF V600 mutációt hordozott és. A vizsgált betegek egy része nem lett volna jogosult a III. fázisú klinikai vizsgálatokra a bevásztási kritériumok szerint.

Vizsgálatunkban az átlagos élettartam 30 hónap (130 hét) volt, szemben a Checkmate-066-ban megfigyelt 37,3 hónapos átlagos élettartammal, illetve a Keynote-006 III. fázisú klinikai vizsgálatokban 32,7 hónappal szemben. Mindazonáltal vizsgált pácienseink 12,5 hónapos (54 hetes) medián PFS-t értek el, ami jobb volt, mint a fázis III vizsgálatokban megfigyelt medián PFS (5,1 és 8,4 hónap). A betegcsoportunkban megfigyelt megnövekedett PFS azt jelzi, hogy a PD-1 ICI nagy előnyökkel jár az AM-ben szenvedő betegeknek. Ezzel szemben kohorszunkban alacsonyabb ORR-értéket (16,8%) figyeltünk meg, mint a klinikai vizsgálat eredményei (42%, illetve 41%). A megnövekedett PFS és az alacsony ORR azzal magyarázható, hogy a CR-t (6,7%) vagy PR-t (10,08%) elért betegeknél hosszú távú, tartós immunválasz alakul ki a tumorsejtekre.



Vizsgálatunkban AM betegek körében a PD-1 gátló kezelés mellett megjelent egy vagy egynél több irAE szignifikánsan jobb túlélési eredményeket mutatott, ezáltal független prediktív markernek bizonyult mind a PFS, mind az OS tekintetében.

A második vizsgálatunk kimutatta, hogy a cemiplimab nagy hatékonyságot mutat egy elfogadható biztonsági profillal az idős és immunhiányos, többszörös társbetegséggel bíró betegek körében is.

## 6. BIBLIOGRAPHY OF THE CANDIDATE'S PUBLICATIONS

### **Publications related to the thesis:**

Kuzmanovszki D, Kiss N, Tóth B, Kerner T, Tóth V, Szakonyi J, Lőrincz K, Hársing J, Imrédi E, Pfund A, Szabó Á, Brodszky V, Rencz F, Holló P. Anti-PD-1 Monotherapy in Advanced Melanoma-Real-World Data from a 77-Month-Long Retrospective Observational Study. *Biomedicines*. 2022 Jul 19;10(7):1737. doi: 10.3390/biomedicines10071737. PMID: 35885042; PMCID: PMC9313334.

**IF: 4.7**

Kuzmanovszki D, Kiss N, Tóth B, Tóth V, Szakonyi J, Lőrincz K, Hársing J, Kuroli E, Imrédi E, Kerner T, Patyánik M, Wikonkál NM, Szabó Á, Brodszky V, Rencz F, Holló P. Real-World Experience with Cemiplimab Treatment for Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma-A Retrospective Single-Center Study. J Clin Med. 2023 Sep 14;12(18):5966. doi: 10.3390/jcm12185966. PMID: 37762907; PMCID: PMC10531652.

**IF: 3**

**∑IF: 7.7**

### **Publications not related to the thesis:**

Kuzmanovszki, Daniella; Tóth, Veronika ; Tóth, Béla ; Holló, Péter

Lokálisan előrehaladott kután laphámsejtes carcinoma parciális remissziója cemiplimabkezeléssel

ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 29 : 3 pp. 88-90. , 3 p. (2022)

Kuzmanovszki, Daniella dr. ; Tóth, Béla dr. ; Szakonyi, József dr. ; Tóth, Veronika dr. ; Lőrincz, Kende dr. ; Holló, Péter dr

Az onkológiában alkalmazott target terápia és immunonkológiai szerek bőrt érintő mellékhatásai

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

97 : 6 pp. 289-289. , 1 p. (2021)

Kuzmanovszki, D ✉ ; Varga, A ; Tóth, B ; Szakonyi, J ; Hársing, J ; Wikonkál, N ; Holló, P

Az immunterápia aktualitásai a metasztatikus melanoma kezelésében

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

2017 • 93. ÉVF. 4. 155–159. • DOI  
10.7188/bvsz.2017.93.4.3

Kuzmanovszki, Daniella dr. ; Tóth, Béla dr. ; Szakonyi, József dr. ; Hársing, Judit dr. ; Kuroli, Enikő dr. ; Kárpáti Sarolta dr. ; Holló, Péter dr

Kezdeti tapasztalatok dabrafenib kezeléssel előrehaladott melanomában

BÔRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE •  
2015 • 91. ÉVF. 1. 57–61. • DOI  
10.7188/bvsz.2015.91.1.11.

Kuzmanovszki, Daniella dr. ; Szigeti, Ágnes ; Wikonkál,  
Norbert dr. ; dr. Kárpáti Sarolta dr.

Colonicarcinomával társult dermatomyositis

Dermatomyositis associated to the carcinoma of the colon

BÔRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE.

2011. 87(2): p57-60

Kuzmanovszki, Daniella dr. ; Kárpáti Sarolta dr.

Az endokrin betegségek bőrtünetei

Cutaneous manifestations of endocrine disorders

BÔRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

2009. 85(3): p110