

Új diagnosztikai és kezelési eljárások a dermatoonkológiában

New diagnostic methods and treatment options in dermatooncology

BALTÁS ESZTER DR.¹, KIS ERIKA DR.¹, KOROM IRMA DR.¹, NÉMETH ISTVÁN DR.¹,
VARGA ANITA DR.¹, VARGA ERIKA DR.¹, ÓCSAI HENRIETTE DR.^{1,2}, OLÁH JUDIT DR.^{1,3}
Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és
Allergológiai Klinika, Szeged¹,
Békés Megyei Központi Kórház, Pándy Kálmán Tagkórház, Dermatoonkológiai Ambulancia,
Gyula²,
Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Onkoterápiás Klinika,
Szeged³

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők összefoglalják a 25 éve Dobozy Attila akadémikus úr kezdeményezésére megalakult onkodermatológiai munkacsoport által kezelt kórképek új diagnosztikai és kezelési lehetőségeit. Az általános diagnosztikai és kezelési elvek mellett bemutatják a módszerek és a készítmények jellemzőit, röviden jellemzik terápiás hatékonyságukat és saját tapasztalataikat.

Kulcsszavak:
konfokális mikroszkópia – célzott kezelés
– immunterápia – elektrokemoterápia

SUMMARY

The authors provide an overview of the novel diagnostic and treatment methods used in the dermatooncology unit, which was initiated 25 years ago by Attila Dobozy academician. Besides the general principles of the diagnostic and therapeutic interventions, they present shortly their efficacy and their own experiences.

Key words:
confocal microscopy – target therapy – immunotherapy – electrochemotherapy

Óriási fejlődésen esett át a bőrgyógyászati onkológia mind a kórismezés, mind a terápia vonatkozásában az elmúlt két évtizedben. Klinikánk fő erőssége, hogy élenjár az innovatív diagnosztikus és kezelési eljárások fejlesztésében és hazai elterjesztésében. Fontosnak tartjuk a bőrdaganatok prevenciójában különböző szintjén való aktív részvételt, melynek fémjele, hogy munkacsoportunk kezdeményezéseként indult el a napjainkra hagyománnyá vált Országos Melanoma Nap. A melanoma korai felismerését befolyásoló tényezők felderítésével kapcsolatosan több hazai és nemzetközi vizsgálatban vettünk részt (1, 2). A digitális dermatoszkópia megismertetésével és a posztgraduális oktatásban való felhasználásával nagy lépést tettünk előre a melanoma korai felismerésében. Az utóbbi évek jelentős haladásaként értékelhető, hogy részt vállaltunk az elektromos impedancia mérésén alapuló bőrdaganat diagnosztikus módszer fejlesztésében és bevezettük az *in vivo* konfokális mikroszkópiát a pigmentált léziók differenciál diagnosztikájában. A személyre szabott kezelés megvalósítása érdekében elsők közt alkalmaztuk Ma-

gyarországon a molekuláris genetikai analízist az áttétes melanomás betegek terápiájának megválasztásában és a melanomás családoknál a háttérben fennálló ivarsejtvonalbeli mutációk felderítésében.

Az elmúlt tíz évben paradigmaváltás következett be számos daganat, köztük a bőrdaganatok különböző szövettani típusainak kezelésében is. A molekulárisan célzott és az immunterápiák egyaránt megjelentek a melanocyter és a hámeredetű daganatok kezelésében is, hatásukra jelentősen megnőtt a páciensek minőségi élethossza. A korábban palliatív eljárásként számontartott elektrokemoterápia klinikánk terápiás palettáján szerepelt elsőként az országban. Munkacsoportunk nemcsak a módszer hazai elterjesztésében töltött be jelentős szerepet, hanem az indikációs körének bővítésében is. A melanoma mellett az egyéb hámeredetű tumorok kezelése is kihívást jelent a maroknyi dermatoonkológus számára. A precancerosisek fotodinámiai kezelését, mellyel hatékonyan csökkenthető, illetve késleltethető az invazív hámdaganatok kialakulása, elsőként alkalmaztuk hazánkban.

Levelező szerző: Baltás Eszter dr.
e-mail: baltas.eszter@med.u-szeged.hu

Jelen rövid összefoglalónk célkitűzése bemutatni, hogy a Dobozy Attila akadémikus úr kezdeményezésére megalakult 25 éves onkodermatológiai munkacsoportunk a tőle kapott szellemiség jegyében végzi mindennapi munkáját.

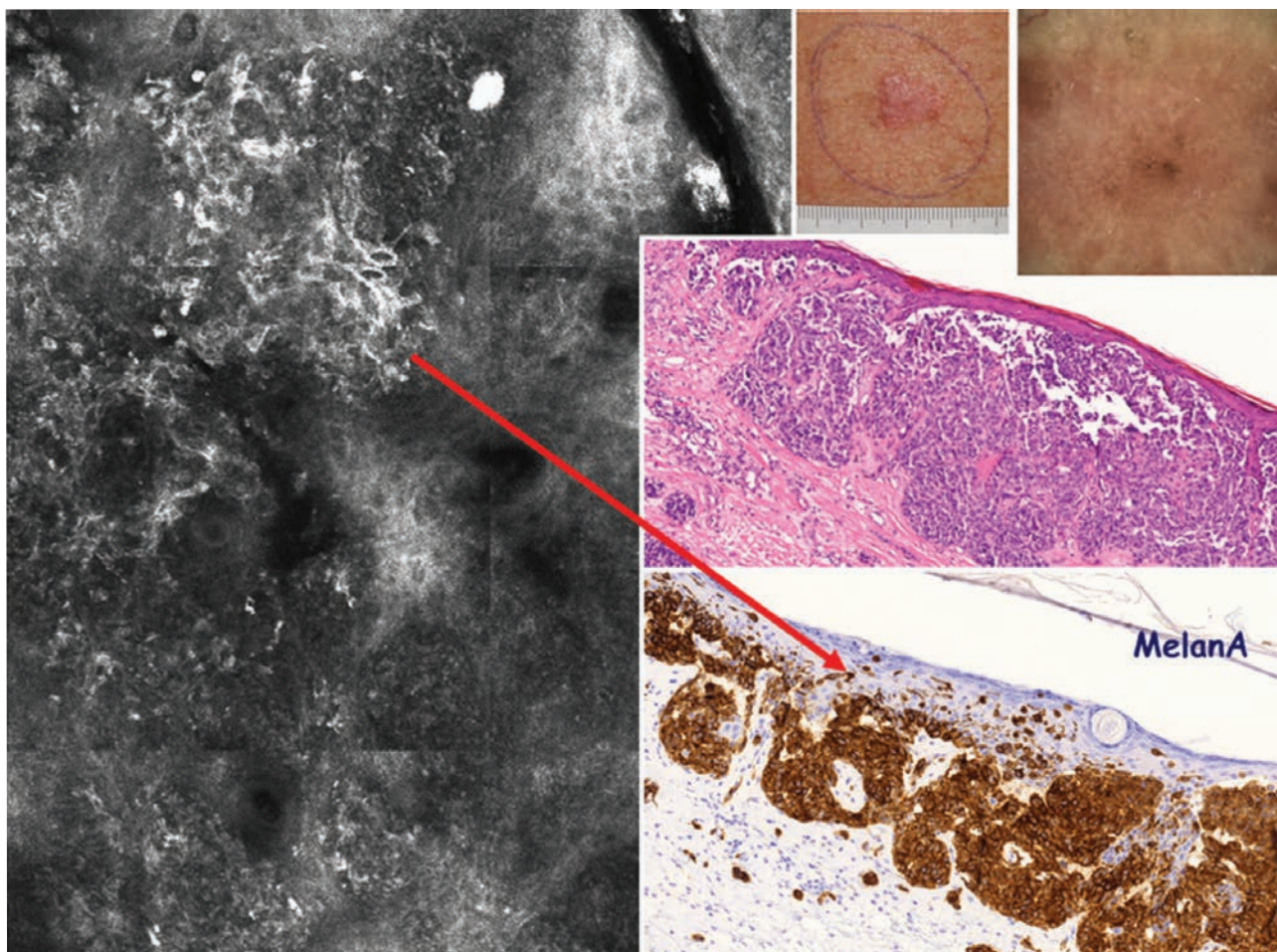
Diagnosztikus újdonságok a klinikumban és a dermatopatológiában

A bőrdaganatok diagnózisában, csakúgy mint az elmúlt több, mint másfél évszázadban, változatlanul a szövettani vizsgálat az “arany standard”. A klinikai diagnosztikában megjelenő új, *in vivo* módszerekkel is a szövettani vizsgálathoz hasonló, azzal összevethető képalkotásra nyílik lehetőség. Ezek használatával a klinikai diagnózis pontosabbá, a kezelés (akár sebészi, akár nem-invazív) tervezhetővé válik.

Ilyen módszer a reflektív módú *in vivo* konfokális mikroszkópia (RCM), mely 2011 óta működik klinikánkon. Az RCM során a bőrfelszínen lévő képletekről a bőrből visszavert, fókuszált infravörös közeli látható fény segítségével lehet horizontális, a dermatoszkópos és a szövettani morfológiával összevethető digitális képeket alkotni. A vizsgálattal

sok esetben el lehet dönteni, hogy milyen eredetű daganattal állunk szemben. Amikor lehetőség van nem-invazív kezelésre, a konfokális mikroszkópia a diagnosztikára, követeésre is megfelelő módszer, így ez is nem-invazív módon történhet (3, 4). Eddig mintegy 1000 vizsgálatot végeztünk klinikánkon konfokális mikroszkóppal, elsősorban daganatos, leggyakrabban melanocytás bőrelváltozások esetében. Itt a differenciál diagnosztikában nyújt nagy segítséget az RCM (1. ábra).

Eközben a klasszikus szövettani mikroszkópos módszerek egyrészt megőrizték diagnosztikus jelentőségüket, másrészt folyamatosan újabb, speciális eljárások társultak hozzájuk. Ilyen az egyre bővülő immunhisztokémiai markerek tárháza és a molekuláris patológia. A nemzetközi, multicentrikus vizsgálatoknak köszönhetően így a klasszikus morfológiai jellemzők prognosztikai jelentősége is folyamatosan változik (5). Ennek megfelelően melanoma esetében is a nemzetközi ajánlások alapján az American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8. kiadásában megadott pTNM besorolást alkalmazzuk 2018 eleje óta (6). A morfológiai és diagnosztikus módszerek egymásra épülve biztosítják a klinikai diagnózist, a stádium besoroláshoz nélkülözhetetlen szövettani



1. ábra

84 éves, többszörös melanomában szenvedő férfibeteg hátán új, regresszív superficialisan terjedő melanoma malignum (pT2a) klinikai, dermatoszkópos, konfokális mikroszkópos és szövettani (HE és MelanA festés) képe. A konfokális képen az atypusos sejtek és szerkezet megfelel a szövettanban látott pagetoid terjedésnek és szabálytalan struktúrájának

paramétereket, illetve a kezelés meghatározásához szükséges molekuláris patológiai adatokat. Az előrehaladott vagy disszeminált melanoma malignum os betegek esetében alkalmazandó BRAF-gátló kezelés alapfeltétele az eltávolított tumorból elvégzett BRAFV600E mutáció kimutatása és a melanoma egyéb driver mutációi, így az NRAS, c-kit, GNAQ is vizsgálhatók új generációs génszekvenálási eljárással. Az elmúlt évek új molekuláris eredményei alapján a rutin patológiai diagnosztika több olyan szöveti markerrel (pl. p16, BAP1, β catenin) bővült, amelyek immunhisztokémiai kimutatásával pontosabb entitás besorolás lehetséges, továbbá a mutált BRAFV600E protein szöveti vizsgálatára is lehetőség nyílik immunhisztokémiai módszerrel.

Újdonságok a bőrdaganatok kezelésében

Célzott kezelés melanomában és basalsejtes carcinomában

A jelátviteli útvonalakat megcélzó terápiák nagy áttörést jelentettek a melanoma és a basalsejtes carcinoma kezelésében egyaránt. Lokálisan előrehaladott és metasztatikus melanoma esetében a Ras-Raf-Mek jelátviteli útvonalat célzó

gyógyszerek 2014 óta elérhetőek betegeink számára. A BRAF gátlókat eleinte monoterápiában alkalmaztuk, később MEK gátlóval kiegészítve. A kombinációval gyors tumorválaszt észleltünk a betegek nagy részénél, tolerálható mellékhatások mellett (2. ábra). A kezelés indítása előtt a kivizsgálási protokollunk részét képezi a szemészeti és a kardiológiai szakvizsgálat. Túlélési adatok vonatkozásában az irodalmi adatokkal egybehangzóan kedvező tapasztalatokat szereztünk. Megfigyelésünk alapján talán a központi idegrendszer érintettségében szenvedő betegeink azok, akiknél az eredmények a legszerényebbek. A célzott kezelések tekintetében a következő mérőszámok az immunterápiával történő kombinált alkalmazás és az adjuváns kezelés, melyek adására jelenleg is folyó klinikai vizsgálatok formájában van lehetőségünk (7, 8). A melanoma kezelése során változatlanul nagy kihívást jelent az NRAS-, és a c-kit mutációt hordozó melanomák célzott kezelése, tekintettel arra, hogy az eddigi klinikai vizsgálatok eredményei alapján ezen melanoma típusokban új gyógyszer nem került még törzskönyvezésre. A célzott kezelések vonatkozásában a kutatások középpontjában a gyógyszerekkel szembeni rezisztencia kialakulásához vezető mechanizmusok megismerése és gátlása, új molekulák fejlesztése (encorafenib, binimetinib) és az immunterápiá-



2. ábra

67 éves IV-es stádiumú melanomában szenvedő férfibeteg axilláris metasztázisa BRAF+MEK gátló kezelés előtt és a kezelés 2. hónapjában

val történő kombinált alkalmazás optimalizálása áll. További megválaszolásra váró kérdés, hogy komplett remisszió elérését követően meddig javasolt adni a célzott terápiát (9).

A lokálisan előrehaladott, bőrt, lágyszövet- és izomszöveteket roncsoló basaliomák esetén nem ritkán már sebészileg vagy sugárterápiával sem állítható meg a tumor progressziója. Ilyen esetekre és az extrém ritkán előforduló metasztatikus basalioma kezelésére forradalmi változást hoztak az elmúlt évtizedben megjelent, hedgehog jelátviteli útvonalat gátló gyógyszerek, a vismodegib, illetve a sonidegib (10). Mind a Gorlin-Goltz szindrómában, mely multiplex basaliomák megjelenéséhez vezet, mind pedig a sporadikus basaliomák patogenezisében a patched 1 (PTCH-1) gén mutációja révén központi szerepet kap a hedgehog jelátviteli út (11). A vismodegib és a sonidegib igen potens és szelektív gátlók, melyek az útvonal jelátalakítóját, a Smoothened fehérjét (SMO) célozzák meg (12). A célzott kezelésekkkel kb. a betegek felénél látványos tumorválaszt lehet elérni, mely a betegek életminőségét nagyban javítja. Klinikánkon a vismodegibbel szerzett tapasztalatok alapján elmondható, hogy a kezelés elfogadhatóan tolerálható. A gyógyszer nemkívánt hatásai közül az izomspasmus, ízérzészavar, étvágytalanság, fogyás és alopecia a leginkább kiemelendők. Fontos tudni a gyógyszer teratogén hatásáról, melyről a betegeket körültekintően tájékoztatni kell. Az előrehaladott basalioma target terápiáját, mint minden más onkológiai kezelést, csak multidiszciplináris onkoteam döntése alapján adhatjuk.

Immunterápia

Az elmúlt években jelentős előrelépést hozott az immunonkológiai szerek alkalmazása az irrezekábilis vagy metasztatikus melanoma kezelésében. Ebbe a csoportba számos szer tartozik, melyek közül legtöbb tapasztalatunk a CTLA4 gátló ipilimumab, a PD1 gátló nivolumab és pembrolizumab, valamint egy onkolitikus vírus, a talimogene-laherparepvec (T-VEC) kezelésekkkel született. A PD-L1 gátló atezolizumab és avelumab más szolid daganat kezelésében rutinszerűen használatos, saját gyakorlatunkban a közelmúltban kezdtük őket alkalmazni.

Az immunonkológiai gyógyszerek alkalmazásával jelentősen nőtt az áttétes melanomás betegek túlélése és életmi-

nőségükben is nagymértékű javulás következett be. Teljesen új megközelítést jelent az onkológiában az immunellenőrző pontok gátlószereinek alkalmazása, melyek a beteg saját immunrendszerének megerősítésén keresztül, T-sejt aktiváció révén fejtik ki hatásukat. Az immunonkológiai szerek fejlesztése és használata, hála a melanoma jelentős immunogenitásának, legkorábban áttétes melanomában valósult meg. A fenti szerek közül elsőként a CTLA4 gátló ipilimumabot vezették be, melynek hatására a T-sejtek felszabadulnak a gátlás alól, és így képesek lesznek a daganatsejtek elpusztítására. A válaszadási ráta alacsony (11-15%), azonban a legtöbb esetben hosszú ideig fennáll. Hatásmechanizmusából adódóan a kezelésnek autoimmun mellékhatásai lehetnek (10-11%), melyek közül tapasztalataink alapján talán a legsúlyosabb tüneteket az autoimmun colitis okozza, de bármely más szervet is érinthet az immunmediált gyulladás (pl. máj, vese, pajzsmirigy, agyalapi mirigy stb). Kezelésük multidiszciplináris team szoros együttműködését teszi szükségessé. A nemkívánatos események kezelésében elsődleges szerepet kap a szisztémás szteroid, melyet speciális esetben egyéb immunszuppresszív szerekkel is kiegészíteni kényszerülünk.

A másik nagy immunonkológiai gyógyszer csoport a PD1 gátlók, melyek magasabb válaszadási rátával (akár 40%) bírnak, és mellékhatás profiljuk is kedvezőbb. Ezen készítményeket napjainkban a melanoma adjuváns kezelésében is alkalmazzuk. Ezek a szerek szintén a T-sejteken hatnak, ligandumuk a PD-L1, mely a daganatsejteken fejeződik ki. Tapasztalataink alapján a kezelést a betegek jól tolerálják, de immunmediálta nemkívánatos eseményekkel itt is kell számolnunk, amelyek azonban jóval ritkábban és enyhébb formában fordulnak el, mint az ipilimumabnál. Leggyakrabban ezek a reakciók a pajzsmirigyet és a tüdőt érinthetik, azonban okozhatnak bőrtüneteket is (13, 14). A fenti immunonkológiai készítményeket egymással kombinálva (ipilimumab+nivolumab) néhány betegnél adtuk. A kombináció növeli a válaszadási rátát valamint az össz- és a progressziómentes túlélést, azonban nőhet az adverz reakciók gyakorisága, így kizárólag jó általános állapotú és megfelelően együttműködő betegeknél alkalmazható (15).

A PD1 gátlók egyéb daganatellenes kezelésekkkel is kombinálhatóak, melyekkel egyre több irodalmi adat és sa-



3. ábra

60 éves nőbeteg pectoralis izomzattal összefüggő axillaris amelanotikus melanoma metasztázisa 30 pembrolizumab infúzió adása előtt és után. A PD1-gátló előtt radio- és ciszplatin+DTIC terápiában részesült

ját tapasztalat is született (3.a., b. ábra). Kedvező eredményt értünk el klinikánkon a PD1 gátlók elektrokemoterápiával illetve radioterápiával történő kombinálásával.

Szót kell ejteni az újdonságok között a fent már említett onkolitikus vírus vakcináról, a T-VEC-ről, melynek alapja egy módosított herpes simplex vírus, amit a cutan, subcutan és nyirokcsomó metasztázisok esetén intratumorálisan beadva alkalmazhatunk melanomás betegeken. Lokális hatása mellett T-sejt mediálta immunválaszon keresztül szisztémás hatása is van. Klinikai vizsgálatok keretén belül monoterápiában és más immunterápiával együtt adva kedvező eredményeket kaptunk.

Autológ tumorinfiltráló sejtek szisztémás alkalmazásával klinikai vizsgálat keretében szereztünk tapasztalatot IV-es stádiumú, korábban számos más kezelésben is részesült melanomás betegeknél.

A melanomán kívül a PD1 illetve a PD-L1 gátlószer alkalmazásával más bőrgyógyászati daganatokban, így Merkel sejtes carcinomában és a bőrből kiinduló laphámrák bizonyos formáiban is előrelépés történt, melyekkel egyelőre kezdeti, de mindenképpen biztató tapasztalataink vannak.

Elektrokemoterápia

Az elektrokemoterápia (ECT) hazai bevezetése a Szege-di Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Kli-

nikáján történt 2007-ben (16). Az új módszer a szolid tumorok helyi kezelésére alkalmas eljárás, melynek klinikai hatása különféle szövettani típusú tumorok kezelésében bizonyított. Alapja az elektroporáció, mely a helyileg leadott rövid, intenzív elektromos impulzusok hatására átmenetileg megnöveli a sejtmembrán áteresztőképességét, lehetőséget teremtve olyan gyógyszerek, pl. kemoterapeutikumok sejtbe jutásának, melyek egyébként csak korlátozottan vagy egyáltalán nem tudnak átjutni a membránon. Amint az impulzus leadása megszűnik, a membrán újra átjárhatatlanná válik e szerek számára, vagyis a gyógyszer „csapdába esik” a sejtben, így megnő a kemoterapeutikum intracelluláris koncentrációja és következőképpen citotoxikus hatása. A kemoterápiás szert ezért olyan kis mennyiségben szükséges csak beadni, aminek elektroporáció nélkül nincs, vagy minimális hatása van a tumor növekedésére, így a jelentős mellékhatások elkerülhetők.

Klinikánkon csaknem 2000 tumoron végeztünk ECT kezelést palliatív vagy kuratív céllal különböző szövettani típusokban: melanoma malignum, emlő carcinoma cutan metasztázisai, basalioma, laphámcarcinoma (4a., b. ábra), angiosarcoma, malignus schwannoma, Merkel sejtes carcinoma, epitheloid sarcoma, Kaposi sarcoma. Az összes kezelt daganatot figyelembe véve az objektív tumorválasz 79,4% volt, teljes remissziót 49,4%-ban értünk el, hasonlóan az irodalomban közölt eredményekhez. Az eljárás elterjedésével az



4. ábra

75 éves nőbeteg hám eredetű tumorai egyetlen elektrokemoterápiás kezelés előtt és a kezelést követően 60 nappal

indikációs területre vonatkozó evidenciák egyre szaporodnak, így míg korábban általában **palliatív** kezelésként alkalmaztuk az életminőség javítására, ma már **neoadjuváns** kezelésként sebészeti beavatkozások előtt is végezzük bizonyos esetekben szerv vagy funkció megtartó céllal. **Kuratív** céllal főként a kiemelkedően magas tumor választ adó basaliomák (CR:88,6 OR:100) és Kaposi sarcoma (CR:74,8, OR:100), valamint in transit melanoma metasztázisok kezelésében alkalmazzuk (17). Jól alkalmazható korábban besugárzott területen, és beszámoltak az eljárás **vérzésesillapító** hatásáról is. A kezelés során kiváltott általános tumor ellenes immunválasz miatt jelenleg intenzív kutatások folynak az ECT immunterápiával történő kombinációja irányában (18). Az ECT-vel elért sikeres kezelések és az irodalmi adatok alapján bővítettük az ECT indikációs területét a genodermatosisokkal járó multiplex tumorok kezelésére Brooke-Spiegler és Gorlin-Goltz szindrómában, valamint xeroderma pigmentosumban elsőként alkalmaztuk az eljárást (19, 20). Szemhéji lokalizációban lévő irrezekábilis basaliomák esetén is sikeresnek bizonyult a módszer.

IRODALOM

1. *Petrovski I., Csányi I., Szűcs M. és mtsai.*: Factors influencing early detection of malignant melanoma. *Orv Hetil.* (2016) 157(51), 2028-2033.
2. *Dessinioti C., Geller A. C., Stergiopoulou A., Swetter S. M., Baltas E. és mtsai.*: Association of Skin Examination Behaviors and Thinner Nodular vs Superficial Spreading Melanoma at Diagnosis. *JAMA Dermatol.* (2018) 154(5), 544-553.
3. *Hofmann-Wellenhof R., Pellacani G., Malvehy J., Soyer H. P. (Eds.)*: Reflectance Confocal Microscopy for Skin Diseases. Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2012)
4. *Que S. K. T., Grant-Kels J. M., Longo C., Pellacani G.*: Basics of Confocal Microscopy and the Complexity of Diagnosing Skin Tumors. *New Imaging Tools in Clinical Practice, Diagnostic Workflows, Cost-Estimate, and New Trends. Dermatol Clin.* (2016) 34, 367–375.
5. *Elder D. E., Massi D., Scolyer R., Willemze R.*: WHO classification of Skin Tumours. Fourth Edition. Volume 11. (2018)
6. *Gershenwald J. E. és mtsai.*: Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *Cancer J Clin* (2017) 67, 472–492.
7. *Wargo J. A., Cooper Z. A., Flaherty K. T.*: Universes collide: combining immunotherapy with targeted therapy for cancer. *Cancer Discov* (2014) 4(12), 1377-1386.
8. *Hauschild A., Santinami M. és mtsai.*: Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. (2017) 377(19), 1813-1823.
9. *Lengyel Zs., Baltás E., Gyulai R.*: Gyógyítható lesz-e a melanoma? Perspektívák a melanoma kezelésében. *BVSZ* (2017) 93 (4), 179-184.
10. *Sekulic A., Migden M. R., Oro A. E. és mtsai.*: Efficacy and safety in advanced basal cell carcinoma. *N Eng J Med.* (2012) 366(23), 2171-2179.
11. *Otsuka A., Levesque M. P., Dummer R. és mtsai.*: Hedgehog signaling in basal cell carcinoma. *J of Derm Sci* (2015) 78(2), 95-100.
12. *Migden M. R., Guminski A., Gutzmer R. és mtsai.*: Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol.* (2015) 16(6), 716-728.
13. *Possick J. D.*: Pulmonary Toxicities from Checkpoint Immunotherapy for Malignancy. *Clin Chest Med.* (2017) 38(2), 223-232.
14. *González-Rodríguez E., Rodríguez-Abreu D.*: Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA): Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. *Oncologist.* (2016) 21(7), 804-16.
15. *Hassel J. C., Heinzerling L., Aberle J. és mtsai.*: Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): Evaluation and management of adverse drug reactions. *Cancer Treat Rev.* (2017) 57, 36-49.
16. *Kis E., Olah J., Ocsai H. és mtsai.*: Electrochemotherapy of cutaneous metastases of melanoma—a case series study and systematic review of the evidence. *Dermatologic Surgery.* (2011) 37(6), 816-824.
17. *Mali B., Jarm T., Snoj M. és mtsai.*: Antitumor effectiveness of electrochemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* (2013) 39, 4–16.
18. *Goggins C. A., Khachemoune és mtsai.*: The use of electrochemotherapy in combination with immunotherapy in the treatment of metastatic melanoma: a focused review. *Int J Dermatol.* (2018) doi: 10.1111/ijd.14314.
19. *Kis E., Baltás E., Kinyó A. és mtsai.*: Successful Treatment of Multiple Basaliomas with Bleomycin-based Electrochemotherapy: A Case Series of Three Patients with Gorlin-Goltz Syndrome. *Acta Derm Venereol.* (2012) 92(6), 648-51.
20. *Baltas E., Kis E., Nagy N., Sohar N. és mtsai.*: Electrochemotherapy for Non-melanoma Skin Cancer in a Child with Xeroderma Pigmentosum-C. *Acta Dermato-Venereologica* (2017) 97(8), 962-964.

Érkezett: 2019. 03. 14.

Közlésre elfogadva: 2019. 03. 20.