

Az első, túlélést meghosszabbító immunterápia, az ipilimumab klinikai és immunpatológiai prediktív markereinek vizsgálata

Doktori tézisek

dr. Balatoni Tímea

Pécsi Tudományegyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezetők:	dr. Ladányi Andrea, PhD, részlegvezető biológus dr. Liszkay Gabriella, PhD, egyetemi tanár
Hivatalos bírálók:	dr. Kahán Zsuzsanna, PhD, DSc, egyetemi tanár dr. Széll Márta, PhD, DSc, egyetemi tanár
Szigorlati bizottság elnöke:	dr. Dóczi Tamás, PhD, DSc, egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai:	dr. Csere Tibor, PhD, CSc, egyetemi tanár Dr. Bellyei Szabolcs, PhD, egyetemi docens

Pécs, 2020

1. Bevezetés

A malignus melanoma kiemelkedő áttétképző képességű, agresszív kórlefolyású daganat, melynek incidenciája a fehér bőrű populáció körében az elmúlt 50 évben gyorsabban növekedett minden más daganaténál. Míg az összes bőrdaganat kevesebb, mint 5%-át képezi, a bőrdaganatok okozta halálozás túlnyomó többségét a melanoma okozza. Magas metasztatikus potenciálja és az a tény, hogy jelentős számban érint fiatal betegeket is, a malignus melanomát jelentős egészségügyi és egészséggazdasági kockázati tényezővé léptette elő az elmúlt évtizedekben.

Az immunellenőrző pontok monoklonális antitestekkel történő blokkolása a metasztatikus melanoma terápiájának egyik legfontosabb stratégiájává vált az elmúlt években. Az ipilimumab az első olyan terápia, amely statisztikailag igazolhatóan meghosszabbította az előrehaladott melanomában szenvedő betegek túlélését.

Monoterápiaként ma már csak másodvonalban ajánlott, kombinációban első vonalban alkalmazva viszont az előrehaladott melanomában szenvedő betegek kezelésének aranystandardjává vált napjainkban.

Az ipilimumab alkalmazásának legfőbb korlátja jelenleg az, hogy míg a terápiából csak a betegek egy relatíve kis hányada profitál, a súlyos, gyakran életveszélyes mellékhatásoknak minden beteg ki van téve.

Vizsgálataink célja az ipilimumab biztonságosságának és hatásosságának elemzése volt a klinikai gyakorlatban, valamint olyan prediktív markerek keresése, amelyekkel előre meghatározható a betegeknek az a csoportja, akiknél a terápia várhatóan hatásos lehet.

2. Célkitűzések

1. A terápia effektivitását mutató faktorok, a válaszadási arány, a legjobb terápiás válasz, a betegségkontroll-ráta, a progressziómentes és a teljes túlélés vizsgálata a klinikai gyakorlatban ipilimumabbal kezelt metasztatikus melanomás betegeken.
2. Az ipilimumab toxicitásának vizsgálata, az autoimmun mellékhatások és a potenciális prediktív markerek, illetve a terápia effektivitása közötti összefüggés elemzése.
3. A klinikai gyakorlatban könnyen elérhető prediktív marker keresése, amelynek segítségével a terápiás döntés meghozatala előtt megjósolható az ipilimumab várható hatékonysága.
4. A betegek nyirokcsomóáttéteit, illetve a kután/szubkután áttéteit infiltráló egyes immunsejt típusok denzitása és a terápia effektivitása közötti összefüggés vizsgálata.

3. Módszerek

3.1. Az ipilimumabterápia effektivitása, toxicitása és a klinikai markerek vizsgálata

A retrospektív vizsgálat során a centrumunkban 2010 és 2015 között ipilimumabterápiában részesült 47 előrehaladott melanómában szenvedő beteg kórlefolását elemeztük és összefüggést kerestünk a betegek klinikai paraméterei, a primer tumor jellegzetességei, a szérum-LDH, a vérsüllyedés, az abszolút eozinofil-, limfocita- és neutrofilejtszám, a neutrofil/limfocita és az eozinofil/limfocita arány, a toxicitás és a terápia hatásossága (válaszadási arány, progressziómentes és teljes túlélés) között.

Az ipilimumabterápiát a betegek intravénás infúzió formájában, 3 hetente, 3 mg/ttkg dózisban, összesen maximum 4 alkalommal kapták. Minden kezelés előtt fizikális vizsgálatot és standard laboratóriumi vizsgálatokat végeztünk.

A radiológiai utánkövetés koponya-, nyak-, mellkas-, has- és kismedencei CT-vel, szükség esetén kiegészítő MRI-vizsgálattal történt az első ipilimumabkezelést követő 12., 16. és 24. héten. A betegség stádiumát az American Joint Committee on Cancer (AJCC) irányelvei alapján határoztuk meg.

A terápiás választ az Immune-related Response Criteria (irRC) irányelvei alapján értékeltük. A klinikai előnyt a legjobb terápiás válasz ráta és a betegségkontroll-ráta meghatározásával végeztük.

A statisztikai elemzést a Statistica 12.5 (Statsoft, Tulsa, OK) programmal végeztük. A szignifikancia határának a 0,05-ös p-értéket tekintettük.

A beteganyag-jellemzők, valamint a terápiás válasz értékeit leíró statisztikával (százalék, medián, terjedelem) adtuk meg. A progressziómentes és a teljes túlélést Kaplan–Meier-módszerrel, a medián követési időt fordított Kaplan–Meier-teszttel vizsgáltuk.

Minden kezelés előtt mellékhatás-monitorozást végeztünk, fizikális és laboratóriumi vizsgálatokkal, szükség esetén képalkotóval (ultrahang, CT, MRI) kiegészítve.

A nemkívánatos eseményeket a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.0. verziója alapján értékeltük. A beteganyag-jellemzők, a laborparaméterek és az autoimmun mellékhatások megjelenése közötti összefüggést Mann–Whitney U-teszt és Fisher-egzakt teszt segítségével vizsgáltuk.

A minőségi vérkép vizsgálata automatikus sejtszámlálóval történt, a primer tumort infiltráló limfociták (TIL) jelenlétének értékelését szemikvantitatív módszerrel, hematoxilin-eozinnal festett metszetek vizsgálatával végeztük. A mutációanalízist polimeráz láncreakcióval (PCR) végeztük a BRAF 15. exonja (600. kodon), az NRAS 3. exonja (61. kodon) és az NRAS 2. exonja (12., 13. kodon) irányában.

A beteganyag-jellemzők, a laborparaméterek és a terápiás válasz közötti összefüggést Mann-Whitney U-teszt és Fisher-egzakt teszt segítségével vizsgáltuk. A leukocita- és szérummarkerek értékeinek a progressziómentes valamint a teljes túléléssel való összefüggését vizsgálva küszöbértékeket használtunk, melyek értékét ROC-analízissel határoztuk meg. A beteganyag-jellemzők és a laborparaméterek összefüggését a PFS-sel és OS-sel egyváltozós vizsgálatban log-rank-teszttel vizsgáltuk. Az egyváltozós vizsgálatban szignifikánsnak bizonyult változók kapcsolatát Cox-féle regressziós analízissel vizsgáltuk, az eredményeket esélyhányados (hazard ratio, HR) formájában prezentáltuk, 95%-os konfidenciaintervallummal számolva.

3.2. A tumorinfiltráló immunsejtek vizsgálata

Az áttéteket infiltráló immunsejtek vizsgálatához 2010 és 2014 között négy magyar centrumban metasztatikus melanoma miatt ipilimumabterápiában részesített 30 beteg archivált, paraffinba ágyazott szövetmintái (1-25 minta/beteg) álltak rendelkezésre. Összesen 86 mintát vizsgáltunk, 52 nyirokcsomóáttétet és 34 kután/szubkután metasztázist. A vizsgált szövetminták mindegyike az immunterápia megkezdése előtti 12 hónapban lett eltávolítva.

A terápiás választ az Immune-related Response Criteria (irRC) irányelvei alapján értékeltük, "responder"-nek véleményeztük azokat a betegeket, akiknél legjobb terápiás válaszként komplett vagy parciális remissziót, illetve legalább 6 hónapig tartó stabil betegséget sikerült elérni.

A vizsgálatoknál a következő monoklonális antitesteket használtuk: CD4, CD8, CD16, CD20cy, CD45RO, CD68, CD134, CD137, FOXP3, NKp46 és PD-1.

Az antitestek kötődését SSTM One-Step Polymer-HRP IHC Detection System alkalmazását követően 3-amino-9-etilkarbazollal tettük láthatóvá, majd hematoxilinnel háttérfestést végeztünk.

A melanomaáttétek metszeteinek vizsgálatát 10×10-es négyzetháló segítségével végeztük, 400×-os nagyítás mellett, ahol a négyzetháló területe 0,0625 mm² volt. A festődő sejteket minden metszet esetében legalább 10, véletlenszerűen kiválasztott látómezőben számoltuk, a nekrotikus területek kihagyásával. A számolást két kutató egymástól függetlenül végezte, a klinikai adatok ismerete nélkül. Az analízishez a mért adatok középértékét használtuk fel.

Minden markerre meghatároztunk küszöbértéket a teljes minta vizsgálata alapján kalkulált mediánértékek alapján és kiszámítottuk azoknak a betegeknek az arányát, akiknél a küszöbérték feletti átlagos immunsejt-sűrűséget mértünk. Mivel csaknem minden marker esetén közel kétszeres medián sejtsűrűséget mértünk a nyirokcsomó-metasztázisokban a kután/szubkután áttétekhez képest, a két csoportot külön is vizsgáltuk.

Az egyes immunsejttípusok sejtdenzitás-értékeinek a két betegcsoport közötti összehasonlítására Mann–Whitney U-tesztet, a magas sejtdenzitást mutató esetek részarányának összehasonlítására khí-négyzet-próbát használtunk. Az összefüggést a különböző sejttípusok és a sejtsűrűség-értékek között Pearson-féle korrelációval vizsgáltuk. A túlélés értékelésére Kaplan–Meier-tesztet és Mantel–Cox-tesztet alkalmaztunk, továbbá egy- és kétváltozós Cox-féle regressziós analízist is végeztünk az átlagos immunsejtsűrűség, valamint a főbb beteganyag-jellemzők és a túlélés közötti kapcsolat vizsgálata céljából.

4. Eredmények

4.1. Az ipilimumabterápia effektivitása, toxicitása és a klinikai markerek vizsgálata

A centrumunkban 2010. december és 2015. július között metasztatikus melanoma miatt ipilimumabterápiában részesített 47 beteg főbb klinikai jellemzőit az **1. táblázat** tartalmazza.

1. táblázat: Klinikai paraméterek

Klinikai paraméterek	Érték	Klinikai paraméterek	Érték
Kezelt betegek száma	47	Életkor, év – medián (tartomány)	57 (26-83)
Nem, n (%)		Agyi áttét, n (%)	
Férfi	27 (57)	Jelen van	6 (13)
Nő	20 (43)	Nincs	41 (87)
Primer tumor stádiuma, n (%)		Tumor kiindulási helye, n (%)	
T1-T2	15 (32)	Bőr	44 (94)
T3-T4	25 (53)	Uveális	2 (4)
Ismeretlen	7 (15)	Nyálkahártya	1 (2)
TIL jelenléte a primer tumorban, n (%)		ECOG-státusz, n (%)	
Jelen van	19 (41)	0	35 (75)
Hiányzik	18 (38)	1	12 (25)
Ismeretlen	10 (21)	2	0
Mutációs státusz, n (%)		AJCC-stádium, n (%)	
BRAF+NRAS-	18 (38)	III irreszekábilis	6 (13)
BRAF-NRAS+	8 (17)	IV M1a	6 (13)
BRAF-NRAS-	13 (28)	IV M1b	10 (21)
Ismeretlen	8 (17)	IV M1c	25 (53)
Előző terápiák száma, n (%)		Metasztatikus szervek száma, n (%)	
1	19 (40)	<3	34 (72)
≥2	28 (60)	≥3	13 (28)
Kiindulási LDH-érték, n (%)		Ipilimumabciklusok száma, n (%)	
≤1,5x normál felső határa	35 (75)	1	4 (8)
>1,5x normál felső határa	11 (23)	2	2 (4)
Ismeretlen	1 (2)	3	6 (13)
		4	35 (75)
Ipilimumabterápiát követő kezelés, n (%)			
BRAF-inhibitor	6 (13)		
PD-1-inhibitor	6 (13)		
Ipilimumab-reindukció	3 (6)		
Citotoxikus	18 (38)		
Nem történt további kezelés	24 (51)		

A legjobb terápiás válasz rátát (irBORR) 17%-nak mértük, komplett választ 5 esetben (12%), parciális választ 2 esetben (5%) detektáltunk. Tíz beteg (24%) esetében legjobb terápiás válaszként stabil betegséget észleltünk, a többi 25 beteg (60%) pedig progrediált. A betegségkontroll-rátát (DCR) a terápia megkezdésétől számított 24. héten 40%-ban állapítottuk meg.

A medián progressziómentes túlélést (PFS) a 10 hónapos medián követési idő során 2,7 hónapnak találtuk (95% CI: 0,1–5,4).

A medián teljes túlélés 9,8 hónap (95% CI: 4,7–14,9), az egy-, illetve kétéves túlélési ráta 40%, illetve 28% volt.

A vizsgálatba bevont 47 beteg közül 19-nél (40%) jelentkezett autoimmun mellékhatás, amelyek közül 6 (13%) eset súlyos, grade 3–5 fokozatú volt.

Leggyakoribb mellékhatásként enyhe és közepesen súlyos dermatológiai eltéréseket (erythema, maculo-papulosus exanthema, bőrküetés) észleltünk 17 betegnél (36%), valamint gasztroenterológiai nemkívánatos eseményeket 6 betegnél (13%), melyek közül két eset grade 3, illetve egy eset grade 5 fokozatú volt (letális kimenetelű colitis).

Két beteg szenvedett el súlyos, grade 3–4 nephritist, egy esetben pedig grade 3 orbitális inflammációt észleltünk. Szintén két betegnél észleltünk mellékvesekéreg-elégtelenséget MRI-n is detektálható hypophysitisszel. Két esetben kényszerültünk súlyos immunmediált mellékhatás kialakulása miatt a terápia végleges felfüggesztésére.

Sem a betegek klinikai paraméterei, sem a vizsgált laboratóriumi markerek nem mutattak összefüggést az autoimmun mellékhatások megjelenésével. Nem mutatott korrelációt az autoimmun toxicitás jelentkezése a terápia hatékonyságával sem.

Szignifikáns összefüggést találtunk a metasztatikus szervek száma és az LDH-érték között. A kettőnél több szervet érintő áttétben szenvedő betegek medián LDH-értékét 799 U/L-nek mértük, szemben a kettő vagy annál kevesebb szervi metasztázisban szenvedő betegeknél mért 455 U/L mediánértékkel ($p=0,0221$). A kettőnél több szervi áttéttel érintett 12 beteg (1 esetben n.a.) felénél ($n=6$, 50%) mértünk a normálérték felső határának másfélszeresét meghaladó LDH-értéket, míg a kevesebb metasztázissal érintett 34 beteg mindössze 15 százalékánál, 5 betegnél ($p=0,0223$).

Az LDH-értékek szignifikáns különbséget mutattak az NRAS-mutáns és vad típusú betegeknél is: míg a 8 beteget tartalmazó NRAS-mutáns csoportban a betegek felénél mértünk a normálérték másfélszeresét meghaladó LDH-értéket ($n=4$, 50%), addig a 31 vad típusú beteg mindössze 13%-ánál, 4 betegnél ($p=0,0401$).

A vizsgált klinikopatológiai, vérsajt- és szérumparáméterek közül a kiindulási abszolút eozinofil-sejtszámot és az eozinofil/limfocita arány értékét szignifikánsan magasabbnak találtuk a progrediáló betegeknél a terápia megkezdését követő 12. és 16. héten.

A terápia megkezdésekor mért vérsüllyedésérték alapján is minden vizsgált időpontban különbséget észleltünk a progrediáló és a nem progrediáló betegcsoport között – a progrediáló betegcsoportban a medián ESR magasabb volt –, a különbség a 24. hétre szignifikánssá vált.

Bár az LDH-érték a terápia kezdetekor és a 12., 16., 24. héten is magasabb volt a progrediáló betegek csoportjában, szignifikáns különbség nem igazolódott.

Egyváltozós analízissel vizsgálva a potenciális prediktív faktorokat, a normáltartomány felső határának másfélszeresét meghaladó kiindulási LDH-érték (HR: 2,297, 95% CI: 1,105–4,777, $p=0,0323$), a normáltartomány felső határát meghaladó kiindulási ESR (HR: 1,756, 95% CI: 0,926–3,329, $p=0,0340$) és a 0,1 G/L kiindulási értéket meghaladó AEC (HR: 1,909, 95% CI: 1,01–3,609, $p=0,023$) szignifikáns összefüggést mutatott a rövidebb progressziómentes túléléssel. Multivariációs analízis során azonban a három paraméter egyike sem bizonyult független prediktív faktornak a progressziómentes túlélés vonatkozásában.

Egyváltozós analízisben szignifikáns összefüggést mutatott a rövidebb teljes túléléssel az emelkedett kiindulási LDH-érték, a magas vérsüllyedés, a 4 vagy annál nagyobb neutrofil/limfocita arány, a 0,1 G/L kiindulási értéket meghaladó abszolút eozinofilszám, a 0,1 értéket meghaladó eozinofil/limfocita arány, az 1-es vagy annál rosszabb ECOG-státusz és a metasztatikusan érintett szervek száma, amennyiben az 3 vagy annál több.

Multivariációs vizsgálattal egyedül a normáltartomány felső határának másfélszeresét meghaladó kiindulási LDH-érték bizonyult a rövidebb teljes túlélés független prediktorának. A medián teljes túlélés 17 hónap volt az alacsonyabb LDH-értékű ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) csoportban, míg mindössze 4 hónap az emelkedett LDH-értékű ($> 1,5 \times \text{ULN}$) betegcsoportban. Magasabb LDH-érték esetén három és félszer nagyobb volt a halál rizikója a követési idő során, mint az alacsonyabb LDH-értékkel rendelkező betegeké. Az egy- és két éves túlélés 54%, illetve 42% volt az alacsonyabb LDH-értékű csoportban, míg a normáltartomány másfélszeresét meghaladó LDH esetén 0%.

4.2. A tumorinfiltráló immunsejtek vizsgálata

A responder csoport nyirokcsomó-metasztázisaiban a CD4+, CD8+, FOXP3+, CD134+ limfociták, CD20+ B-sejtek és NKp46+ NK-sejtek denzitásértékeit szignifikánsan magasabbnak mértük a nonresponderek átlagértékeihez képest.

Amennyiben az összehasonlítást úgy végeztük el, hogy a küszöbértéknél magasabb, illetve alacsonyabb átlagos sejtdenzitású tumorral rendelkező betegek arányát vizsgáltuk a kezelésre reagálók és nem reagálók csoportjában, a fenti markerekkel jelölt sejteken kívül még a CD137+ sejtek esetén is szignifikáns különbséget kaptunk.

A kután-szubkután metasztázisok vizsgálatakor szignifikáns különbséget a responderek és a nonresponderek között csak a CD68+ makrofágokat és CD16+ sejteket a küszöbérték feletti, illetve alatti mértékben tartalmazó tumorban szenvedő betegek arányában találtunk.

Az összes minta együttes vizsgálatakor csak az NK-sejtek denzitása mutatott korrelációt a terápiás válasszal ($p=0,0182$), valamint azon betegek aránya, akiknek daganata a küszöbérték feletti mennyiségben tartalmazott CD68+ makrofágokat, FOXP3+ regulátor T-sejteket, illetve NKp46+ NK-sejteket.

2. táblázat: A terápiás válasz és a metasztázisokat infiltráló immunsejtek sűrűségének kapcsolata^a

Immunsejtmarker	Nyirokcsomó-metasztázis (betegszám: 19)			Kután/sc. metasztázis (betegszám: 19)			Összes metasztázis (betegszám: 30)		
	Resp. n=7	Nonresp. n=12	p-érték	Resp. n=9	Nonresp. n=10	p-érték	Resp. n=13	Nonresp. n=17	p-érték
CD4	6 (86)	4 (33)	0,0274	5 (56)	5 (50)	0,8087	8 (62)	9 (53)	0,6377
CD8	6 (86)	3 (25)	0,0106	4 (44)	5 (50)	0,8087	8 (62)	5 (29)	0,0785
CD45RO	6 (86)	6 (50)	0,1195	6 (67)	4 (40)	0,2451	7 (54)	5 (29)	0,1758
CD20	6 (86)	4 (33)	0,0274	3 (33)	5 (50)	0,4625	6 (46)	4 (24)	0,1927
CD134	5 (71)	3 (25)	0,0480	5 (56)	4 (40)	0,4977	8 (62)	5 (29)	0,0785
CD137	5 (71)	2 (17)	0,0170	4 (44)	5 (50)	0,8087	7 (54)	7 (41)	0,4906
FOXP3	6 (86)	1 (8)	0,0009	5 (56)	5 (50)	0,8087	7 (54)	3 (18)	0,0371
PD-1	5 (71)	5 (42)	0,2101	3 (33)	6 (60)	0,1775	6 (46)	8 (47)	0,9607
CD16	5 (71)	6 (50)	0,3615	7 (78)	3 (30)	0,0373	8 (62)	6 (35)	0,1533
CD68	4 (57)	5 (42)	0,5146	8 (89)	3 (30)	0,0094	11 (85)	8 (47)	0,0344
NKp46 ^b	6 (86)	4 (33)	0,0274	4 (50)	3 (30)	0,1353	10 (83)	7 (41)	0,0232

^aA szignifikánsan magas immunsejtsűrűséget mutató metasztázissal bíró betegek számát adtuk meg (%). ^bEgy nyirokcsomó-metasztázis nem volt vizsgálható. Resp.: responder, Nonresp.: nonresponder

Megállapítottuk, hogy a vizsgált immunsejttípusok denzitásértékei szorosan korreláltak egymással és nagy gyakorisággal mutattak együttes megjelenést; a 7 responder közül 6 beteg (86%) nyirokcsomó-metasztázisaiban a vizsgált 11 marker közül legalább 7 mutatott magas expressziót, míg ugyanez csak 3 betegnél (25%) fordult elő a 12 nonresponderek csoportjában ($p=0,0106$).

A teljes túlélést Kaplan–Meier-tesztel vizsgálva az immunsejtek átlagos denzitásának függvényében, a nyirokcsomóminták esetén a vizsgált 11 sejttípusból 7 sejttípusnál találtunk szignifikáns összefüggést a mediánértéknél nagyobb sejtsűrűség és a hosszabb túlélés között.

Cox-regressziós vizsgálattal is elemeztük az összefüggést az immunsejtsűrűség, mint folyamatos változó, az AJCC-stádium, a betegek kora, neme, ECOG-státusza, az érintett szervek száma, a terápia megkezdésekor mért szérum-LDH-érték, a megelőző terápiák száma és a teljes túlélés között.

Egyváltozós vizsgálattal a CD4+, CD8+, CD45RO+, FOXP3+ és CD16+ sejtek denzitása ($p=0,0290$, $p=0,0093$, $p=0,0180$, $p=0,0083$, $p=0,0047$, azonos sorrendben), valamint az ECOG-státusz ($p=0,0009$) és az LDH-érték ($p=0,0227$) mutatott szignifikáns összefüggést a túléléssel.

Multivariációs analízissel vizsgálva ugyanezen paramétereket az ECOG-státusz ($p=0,001$) és a FOXP3+ immunsejtek denzitása ($p=0,004$) bizonyult a teljes túlélés független prediktorának.

A szubkután/kután minták vizsgálatakor a Kaplan–Meier-teszt a CD16+ és a CD68+ immunsejtek átlagos sűrűsége és a hosszabb teljes túlélés között mutatott szignifikáns kapcsolatot, és hasonló eredmény kaptunk egyváltozós Cox-regressziós vizsgálattal is ($p=0,0197$, $p=0,0175$). Multivariációs analízissel ebben a csoportban csak a kiindulási LDH-érték bizonyult a túlélés független prediktorának ($p=0,002$).

Együtt vizsgálva az összes mintát, Cox-regressziós analízissel a jobb ECOG-státusz ($p=0,0026$) és a normális kiindulási LDH-érték ($p=0,0006$) mellett a CD4+, CD8+, CD45RO+, FOXP3+, CD16+, CD68+ vagy CD20+ immunsejtek küszöbérték feletti denzitása mutatott szignifikáns összefüggést a teljes túléléssel ($p=0,0348$, $p=0,0136$, $p=0,0113$, $p=0,0121$, $p=0,0055$, $p=0,0168$, $p=0,0372$, azonos sorrendben). A multivariációs analízis során a kiindulási LDH-érték ($p=0,001$) és a FOXP3+ immunsejtek magas denzitása ($p=0,016$) bizonyult a túlélés független prediktorának.

5. Következtetések

1. A terápia hatékonyságát mutató faktorok, a válaszadási arány, a legjobb terápiás válasz, a betegségkontroll-ráta, a progressziómentes és a teljes túlélés értékei a klinikai gyakorlatban korreláltak a klinikai vizsgálatok korábban közölt eredményeivel.

2. Az ipilimumabterápia által kiváltott mellékhatások százalékos aránya és súlyossága ugyancsak korrelált a klinikai vizsgálatokban közölt adatokkal. A kialakult autoimmun mellékhatások sem a vizsgált klinikai markerekkel, sem a terápia eredményességével nem mutattak összefüggést.

3. Az ECOG-státusz, az áttétellel érintett szervek száma, a vérsüllyedés, az abszolút eozinofilszám, az eozinofil/limfocita arány és a neutrofil/limfocita arány egyváltozós analízisben szignifikáns

összefüggést mutatott a túléléssel. Az emelkedett kiindulási LDH-érték mindkét vizsgálatunkban többváltozós analízissel is a túlélés független prediktorának bizonyult.

4. A FOXP3+ sejtek, a CD4+, CD8+, CD134+ T-limfociták, a CD20+ B-sejtek és az NKp46+ NK-sejtek emelkedett száma az áttétes melanomában szenvedő betegek kezelés előtti nyirokcsomó-metasztázisaiban, csakúgy, mint a nagyszámú CD16+ sejt és CD68+ makrofág a kután/szubkután metasztázisokban szignifikáns összefüggést mutatott a terápia hatékonyságával.

6. Saját publikációk jegyzéke (Σ IF: 13.869)

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

- [1] Balatoni T, Ladányi A, Fröhlich G, Czirbesz K, Kovács P, Pánczél G, Bence E, Plótar V, Liskay G: Biomarkers associated with clinical outcome of advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Pathol Oncol Res.* 2018 Sep 17. doi: 10.1007/s12253-018-0466-9. **IF: 1.935**
- [2] Balatoni T, Mohos A, Papp E, Sebestyén T, Liskay G, Oláh J, Varga A, Lengyel Z, Emri G, Gaudi I, Ladányi A: Tumor-infiltrating immune cells as potential biomarkers predicting response to treatment and survival in patients with metastatic melanoma receiving ipilimumab therapy. *Cancer Immunol Immunother.* 2018 Jan;67(1):141-151. doi: 10.1007/s00262-017-2072-1. Epub 2017 Oct 7. **IF: 4.225**

Egyéb közlemények

- [3] Kotlán B, Plótar V, Éles K, Horváth S, Balatoni T, Csuka O, Újhelyi M, Sávolt Á, Szollár A, Vámosi-Nagy I, Tóth L, Farkas E, Tóth J, Kásler M, Liskay G: Challenging tumour immunological techniques that help to track cancer stem cells in malignant melanomas and other solid tumours. *Contemp Oncol (Pozn).* 2018 Mar;22(1A):41-47. doi: 10.5114/wo.2018.73884. Epub 2018 Mar 5.
- [4] Czirbesz K, Gorka E, Balatoni T, Pánczél G, Melegh K, Kovács P, Gézsi A, Liskay G: Efficacy of vemurafenib treatment in 43 metastatic melanoma patients with BRAF mutation. Single-institute retrospective analysis, early real-life survival data. *Pathol Oncol Res.* 2019 Jan;25(1):45-50. doi: 10.1007/s12253-017-0324-1. Epub 2017 Sep 29. **IF: 1.935**
- [5] Kovács P, Pánczél G, Melegh K, Balatoni T, Pörnczy E, Lőrincz L, Czirbesz K, Gorka E, Liskay G: Immunoterápiák pszichológiai vonatkozásai a melanoma komplex és multidiszciplináris kezelésében. *Magy Onkol.* 60:22-27. (2016)
- [6] Major E, Balatoni T, Pánczél G, Liskay G: A kórlefolymást befolyásoló tényezők melanoma malignumban: IV. stádiumú betegek retrospektív vizsgálata. *Onkológia (az ONCOLOGY magyar kiadása)* 5:198-202. (2015)
- [7] Kovács P, Pánczél G, Balatoni T, Pörnczy E, Lőrincz L, Czirbesz K, Gorka E, Melegh K, Liskay G: A melanoma immunoterápiájának pszichológiai aspektusai. *Onkológia (az ONCOLOGY magyar kiadása)* 5:93-97. (2015)

- [8] Liskay G, Balatoni T, Kovács P, Kotlán B, Böcs K, Lengyel Zs, Borbély K: A PET/CT szerepe a melanoma malignum diagnosztikájában: 158 beteg retrospektív vizsgálata. *Onkológia (az ONCOLOGY magyar kiadása)* 5:79-81. (2015)
- [9] Balatoni T, Koller Zs: A vismodegib kezelés lokálisan előrehaladott bazálsjtes karcinómában *Szemészet* 152:216-217. (2015)
- [10] Kovács P, Pánczél G, Balatoni T, Liskay G, Gonda X, Bagdy G, Juhász G: Social support decreases depressogenic effect of low-dose interferon alpha treatment in melanoma patients. *J Psychosom Res.* 2015 Jun;78(6):579-84. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.03.005. Epub 2015 Mar 14. **IF: 2.84**
- [11] Kotlán B, Liskay G, Blank M, Csuka O, Balatoni T, Tóth L, Éles K, Horváth S, Naszádos G, Olasz J, Banky B, Tóth J, Gódné M, Marincola FM, Kásler M, Shoenfeld Y: The novel panel assay to define tumor-associated antigen-binding antibodies in patients with metastatic melanomas may have diagnostic value. *Immunol Res.* 2015 Feb;61(1-2):11-23. doi: 10.1007/s12026-014-8600-6. **IF: 2.934**
- [12] Balatoni T, Liskay G: Előrehaladott basalioma kezelésében nagy jelentőségű új gyógyszer, a vismodegib (Erivedge). *Onkológia (az ONCOLOGY magyar kiadása)* 4:203-207. (2014)
- [13] Ladányi A, Balatoni T: Az immunválasz "akadálymentesítése": újabb lehetőségek a melanóma immunterápiájában. *Magy Onkol.* 57:100-107. (2013)
- [14] Balatoni T, Pánczél G, Borbola K, Liskay G: Áttétes melanoma malignum kezelése anti-CTLA-4 antitest (ipilimumab) immunterápiával. *Onkológia (az ONCOLOGY magyar kiadása)* 2:60-62. (2012)
- [15] Pánczél G, Liskay G, Borbola K, Balatoni T, Hunyadi, J: Az aspirációs citológia jelentősége a recidiváló és metasztatizáló melanoma diagnosztikájában. *Orv Hetil* 153:1419-1423., (2012)
- [16] Balatoni T, Liskay G, Miklós Z, Kásler M: A melanoma malignum epidemiológiája (Klinikai tapasztalatok az Országos Onkológiai Intézetben). *Orv Hetil.* 152:1000-1006. (2011)

7. Kongresszusi előadások és poszterek jegyzéke

- Balatoni, T
Basalioma esetbemutatás (2018)
Magyar Dermatológiai Társulat 91. Nagygyűlése, Budapest, 2018.11.29 - 2018.12.01.,
Közlemény:30390510
- Balatoni, T
Bazocelluláris karcinóma szisztémás célzott kezelése a klinikai gyakorlatban (2018)
Magyar Dermatológiai Társulat 91. Nagygyűlése, Budapest, 2018.11.29 - 2018.12.01.,
Közlemény:30390490
- Balatoni, T ; Fröhlich, G ; Liskay, G
High Prevalence of Secunder Cutaneous Squamosus Cell Carcinoma: a Real-Life Experience in 21 Patients Treated with Vismodegib (2018)
14th EADO Congress, 6-9 November, 2018, Barcelona, Spain
Közlemény:30390411
- Balatoni, T ; Mohos, A ; Papp, E ; Sebestyén, T ; Liskay, G ; Oláh, J ; Varga, A ; Lengyel, Zs ; Emri, G ; Ferrone, S et al.

Different impact of immune cell infiltration and HLA class I expression in lymph node vs. cutaneous/subcutaneous metastases as predictive markers in melanoma patients treated with ipilimumab

In: Society, for Immunotherapy of Cancer (szerk.) SITC 2017 Abstract Book (2017) pp. 150-150.

Közlemény:3369088 (Absztrakt / Kivonat)

- Balatoni, T ; Ladányi, A ; Fröhlich, G ; Czirbesz, K ; Pánczél, G ; Plótár, V ; Liskay, G
Előzetesen kezelt, ipilimumab terápiában részesített, előrehaladott melanómában szenvedő betegek túlélését befolyásoló faktorainak retrospektív vizsgálata
BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE 93 : 6 pp. 258-258. , 1 p. (2017)
Közlemény:3368968 (Absztrakt / Kivonat)

- Balatoni, T ; Liskay
Development of resistance to vismodegib after treatment interruption in advanced orbital basal-cell carcinoma
JOURNAL OF THE EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY 31 : S3 pp. 80-80. , 1 p. (2017) DOI
Közlemény:3368370 (Absztrakt / Kivonat)

- Balatoni, T ; Ladányi, A ; Fröhlich, G ; Pánczél, G ; Czirbesz, K ; Plótár, V ; Liskay, G
Előzetesen kezelt, ipilimumabterápiában részesített, előrehaladott melanómában szenvedő betegek túlélését befolyásoló faktorainak retrospektív vizsgálata
MAGYAR ONKOLÓGIA 61 : 1. Suppl pp. 8-8. , 1 p. (2017)
Teljes dokumentum
Közlemény:3311402 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)

- Balatoni, T ; Mohos, A ; Papp, E ; Sebestyén, T ; Liskay, G ; Oláh, J ; Varga, A ; Lengyel, Z ; Emri, G ; Ferrone, S et al.
Different impact of immune cell infiltration and HLA class I expression in lymph node vs. cutaneous/subcutaneous metastases as predictive markers in melanoma patients treated with ipilimumab
JOURNAL FOR IMMUNOTHERAPY OF CANCER 5 : Suppl 2 pp. 38-39. Paper: P48 , 2 p. (2017) DOI
Közlemény:3311396 (Absztrakt / Kivonat)

- Czirbesz, K ; Geszti, F ; Gorka, E ; Pánczél, G ; Balatoni, T ; Imrédi, E ; Kovács, P ; Melegh, K ; Kenessey, I ; Liskay, G
49 metasztatikus melanómában szenvedő beteg PD-1 gátló terápiája az Országos Onkológiai Intézetben
BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE 93 : 6 pp. 258-258. , 1 p. (2017)
Közlemény:3368971 (Absztrakt / Kivonat)

- Geszti, F ; Czirbesz, K ; Pánczél, G ; Gorka, E ; Balatoni, T ; Liskay, G
PD-1 gátlók okozta mellékhatások összegüggése a terápiás válasszal
BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE 93 : 6 pp. 258-258. , 1 p. (2017)
Közlemény:3369023 (Absztrakt / Kivonat)

- Geszti, F ; Czirbesz, K ; Pánczél, G ; Lőrincz, L ; Gorka, E ; Balatoni, T ; Kenessey, I ; Liskay, G

PD-1-gátlók okozta mellékhatások összefüggése a terápiás válasszal
MAGYAR ONKOLÓGIA 61 : Suppl.1. pp. 18-18. , 1 p. (2017)
Közlemény:3368930 (Absztrakt / Kivonat)

- Kotlán, B ; Gődény, M ; Farkas, E ; Tóth, L ; Horváth, Sz ; Éles, K ; Balatoni, T ; Sávolt, Á ; Szollár, A ; Kásler, M et al.

Human antibody fragments revealed unique sialylation pattern on cancer stem cells in melanomas and were used for chimeric antigenic receptor constructs to genetically engineer immune T cells
JOURNAL OF TRANSLATIONAL MEDICINE 15 : Suppl. 1. pp. 12-12. , 1 p. (2017) DOI
Közlemény:3369655 (Absztrakt / Kivonat)

- Kovacs, P ; Melegh, K ; Czirbesz, K ; Panczel, G ; Balatoni, T ; Liskay, Gabriella
A társas támogatottság szerepe a melanoma immunterápiája során megjelenő pszichés mellékhatások kialakulásában
MAGYAR ONKOLÓGIA 61 : Suppl.1. pp. 63-64. , 2 p. (2017)
Közlemény:3368951 A (Absztrakt / Kivonat)

- Kovács, P ; Juhász, G ; Balatoni, T ; Liskay, G
Psychological side-effects of immunotherapies in the treatment of malignant melanoma
PSYCHO-ONCOLOGY 26 : suppl.3. pp. 98-98. , 1 p. (2017)
Közlemény:3368258 (Absztrakt / Kivonat)

- Melegh, K ; Balatoni, T ; Pánczél, G ; Liskay, G
Extrém nagy inguinalis metasztázis sikeres anti-PD1 terápiája
BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE 93 : 6 pp. 281-281. , 1 p. (2017)
Közlemény:3369037 Admin láttamozott Forrás Folyóiratcikk (Absztrakt / Kivonat)

- Pánczél, G ; Balatoni, T ; Szavcsur, P ; Liskay, G
50 ocularis melanoma májra lokalizálódó metasztázisainak intraarterialis kemoterápiával elért eredményei (single institute retrospective study)
MAGYAR ONKOLÓGIA 61 : Suppl.1. pp. 37-37. , 1 p. (2017)
Közlemény:3368934 (Absztrakt / Kivonat)

- Pánczél, G ; Balatoni, T ; Szavcsur, P ; Liskay, G
Results achieved by intra-arterial chemotherapy in 50 ocular melanoma patients with metastases localised in the liver. Single institute retrospective study
JOURNAL OF THE EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY 31 : S3 pp. 56-56. , 1 p. (2017) DOI
Közlemény:3368303 (Absztrakt / Kivonat)

- Balatoni, T ; Vízkeleti, J ; Remenár, É
Terápiás döntés előrehaladott bazálsejtes karcinóma esetén - Onkoteam (2016)
Magyar Dermatológiai Társulat 89. Nagygyűlése, Budapest, 2016.11.24-26.,
Közlemény:30390580

- Balatoni, T ; Lengyel, Zs ; Szakonyi, J
Középpontban a beteg: kérdések és válaszok a BRAF-pozitív melanoma kezelésében (2016)
Magyar Dermatológiai Társulat 89. Nagygyűlése, Budapest, 2016.11.24-26.,

Közlemény:30390560

- Balatoni, T

Tumorinfiltráló immunsejtek: az immunterápiára adott válasz potenciális prediktív markerei metasztatikus melanómában (2016)

Magyar Dermatológiai Társulat 89. Nagygyűlése, Budapest, 2016.11.24-26.,

Közlemény:30390535

- Balatoni, T ; Mohos, A ; Sebestyén, T ; Liskay, G ; Varga, A ; Oláh, J ; Lengyel, Zs ; Emri, G ; Ladányi, A

Tumorinfiltráló immunsejtek: az immunterápiára adott válasz potenciális prediktív markerei metasztatikus melanómában

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE 92 : 6 pp. 266-267. , 2 p. (2016)

Közlemény:3178926 (Absztrakt / Kivonat)

- Balatoni, Timea ; Mohos, Anita ; Sebestyén, Timea ; Varga, Anita ; Oláh, Judit ; Lengyel, Zsuzsanna ; Emri, Gabriella ; Liskay, Gabriella ; Ladányi, Andrea

Tumor-infiltrating immune cells as potential predictive markers of response to treatment and survival in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab

JOURNAL OF TRANSLATIONAL MEDICINE 15 : Suppl 1 pp. 8-8. , 1 p. (2016)

DOI WoS

Közlemény:3183698 (Absztrakt / Kivonat)

- Balatoni, T

Clinical Experience With Vismodegib in the Treatment of Advanced Basal-Cell Carcinoma (2015)

11th EADO Congress and 8th World meeting of Interdisciplinary Melanoma/Skin Centers, 28-31 October 2015, Marseille, France,

Közlemény:30397573

- Balatoni, T

Előrehaladott basalioma kezelése hedgehog inhibitor terápiával

MAGYAR ONKOLÓGIA 59 : 1. Suppl. pp. 6-6. , 1 p. (2015)

Közlemény:30390732 (Absztrakt / Kivonat)

- Horváthy-Kovács, A ; Balatoni, T ; Pörnczy, E ; Melegh, K ; Czirbesz, K ; Gorka, E ; Lőrincz, L ; Lengyel, Zs ; Borbély, K ; Liskay, G

A PET/CT vizsgálat szerepe a melanoma malignum diagnosztikájában

MAGYAR ONKOLÓGIA 59 : 1. Suppl. pp. 25-26. , 2 p. (2015)

Közlemény:3370134 (Absztrakt / Kivonat)

- Horváthy-Kovács, A ; Czirbesz, K ; Melegh, K ; Gorka, E ; Balatoni, T ; Lőrincz, L ; Pörnczy, E ; Lengyel, Zs ; Borbély, K ; Liskay, G

A PET/CT vizsgálat szerepe a melanoma malignum diagnosztikájában

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE 91 : 6 p. 213 (2015)

Közlemény:3370111 (Absztrakt / Kivonat)

- Kotlan, B ; Liskay, G ; Plótár, V ; Csuka, O ; Gődény, M ; Farkas, E ; Tóth, L ; Szollár, A ; Sávolt, Á ; Horváth, S et al.

A DNS-szintű humán antitestrepertoár elemzése új kapcsolatot tárt fel rákos megbetegedések és autoimmun folyamatok között, amely szolid tumorok terápiájában hasznosítható
MAGYAR ONKOLÓGIA 59 : 1. Suppl. pp. 33-33. , 1 p. (2015)
Közlemény:30390742 (Absztrakt / Kivonat)

• Kotlan, B ; Liskay, G ; Blank, M ; Balatoni, T ; Olasz, J ; Farkas, E ; Szollar, A ; Savolt, A ; Godeny, M ; Csuka, O et al.

Cancer stem cell antigen revealing pattern of antibody variable region genes were defined by immunoglobulin repertoire analysis in patients with malignant melanoma

JOURNAL OF TRANSLATIONAL MEDICINE 14 : Suppl. 1. pp. S65-S65. , 1 p. (2015)

DOI

Közlemény:3399549 (Absztrakt / Kivonat)

• Kovacs, P ; Panczel, G ; Balatoni, T ; Liskay, G ; Gonda, X ; Bagdy, G ; Juhasz, G

Low-dose interferon-alpha induced depression is significantly alleviated by social support in melanoma patients: potential biological explanations

EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY 25 : Suppl. 2. p. S391 (2015) DOI WoS

Közlemény:3182447 (Absztrakt / Kivonat)

• Kovács, P ; Pánczél, G ; Melegh, K ; Gorka, E ; Czirbesz, K ; Lőrincz, Lenke Cs ; Pörneczy, E ; Balatoni, T ; Liskay, G

A társas támogatottság protektív jelentősége az alacsony dózisú interferonkezelés során kialakuló pszichológiai mellékhatások kapcsán – 127 melanomás beteg nyomonkövetéses vizsgálata

MAGYAR ONKOLÓGIA 59 : 1. Suppl. pp. 34-34. , 1 p. (2015)

Közlemény:30395631 (Absztrakt / Kivonat)

• Kovács, P ; Pánczél, G ; Melegh, K ; Czirbesz, K ; Gorka, E ; Lőrincz, L ; Pörneczy, E ; Balatoni, T ; Liskay, G

A társas támogatottság szerepe a melanoma kezelése során kialakuló pszichés mellékhatások tekintetében – kutatási tapasztalatok és gyakorlati megfontolások

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE 91 : 6 pp. 213-213. , 1 p. (2015)

Közlemény:3369787 (Absztrakt / Kivonat)

• Ladanyi, A ; Sebestyen, T ; Balatoni, T ; Varga, A ; Olah, J ; Liskay, G

Tumor-infiltrating immune cells as potential biomarkers predicting response to treatment and survival in patients with metastatic melanoma receiving ipilimumab therapy

EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 51 : 3 pp. S111-S112. , 2 p. (2015) WoS

Közlemény:3069399 (Absztrakt / Kivonat)

• Ladányi, A ; Sebestyén, T ; Balatoni, T ; Varga, A ; Oláh, J ; Liskay, G

Tumor-infiltrating immune cells as potential biomarkers predicting response to treatment and survival in patients with metastatic melanoma receiving ipilimumab therapy

EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 51 : Suppl. 3. pp. S111-S112. , 2 p. (2015) DOI

Közlemény:3370315 (Absztrakt / Kivonat)

• Gorka, E ; Balatoni, T ; Pörneczy, E ; Czirbesz, K ; Bozoky, F ; Pánczél, G ; Liskay, G

Immune-related, extremely rare adverse effect of ipilimumab: serious autoimmune orbital inflammation after ipilimumab reinduction: a case report

PIGMENT CELL & MELANOMA RESEARCH 27 : 6 pp. 1194-1194. , 1 p. (2014)

Közlemény:3371472 (Absztrakt / Kivonat)

☒ Gorka, E ; Balatoni, T ; Czirbesz, K ; Pánczél, G ; Pörneczy, E ; Liskay, G

Ipilimumab terápiát követő súlyos autoimmun orbita gyulladás, a terápia extrém ritka mellékhatása
BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE 90 : 6 pp. 263-263. , 1 p. (2014)

Közlemény:3371272 (Absztrakt / Kivonat)

• Kotlan, B ; Balatoni, T ; Csirbesz, K ; Olasz, J ; Csuka, O ; Toth, L ; Farkas, E ; Savolt, A ; Szollar, A ; Ujhelyi, M et al.

“Immune B Cells know it better”: tumorimmunological panel assay to define tumor-associated antigen binding antibodies in patients with metastatic melanomas

JOURNAL OF TRANSLATIONAL MEDICINE 13 : Suppl. 1. pp. 20-20. , 1 p. (2014)

Közlemény:3399605 (Absztrakt / Kivonat)

• Balatoni, T

Új perspektíva a bazálszejtes bőrrák kezelésében - esetbemutatók (2013)

Magyar Dermatológiai Társulat 86. Nagygyűlése, Budapest, 2013. december 12-14.,

Közlemény:30397569

• Balatoni, T

Prognosis of Melanoma Malignum in Pregnancy - A Ten Years Experience (2013)

9th EADO Congress 2013 (in conjunction of the 8th World Congress of Melanoma), 17th-20th July 2013, Hamburg, Germany,

Közlemény:30397564

• Balatoni, T ; Borbola, K ; Liskay, G

Terhességi melanoma klinikai jellemzőinek és kórlefolrásának vizsgálata

MAGYAR ONKOLÓGIA 57 : suppl.1. pp. 9-10. , 2 p. (2013)

Közlemény:3373630 (Absztrakt / Kivonat)

• Balatoni, T ; Borbola, K ; Liskay, G

Prognosis of Melanoma Malignum in Pregnancy. A Ten Years' Experience

JOURNAL DER DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT 11 : suppl.7. pp. 11-11. 1 p. (2013)

Közlemény:3371792 (Absztrakt / Kivonat)

• Kotlan, B ; Liskay, G ; Borbola, K ; Balatoni, T ; Csuka, O ; Olasz, J ; Toth, L ; Plotar, V ; Horvath, Sz ; Blank, M et al.

Harnessing B cells in melanomas and the potentials of natural humoral immune response

MAGYAR ONKOLÓGIA 57 : suppl.1. pp. 49-49. , 1 p. (2013)

Kiadónál

Közlemény:3373777 (Absztrakt / Kivonat)

• Kovács, F ; Balatoni, T ; Gorka, E ; Liskay, G

Transzformált dermatofibrosarcoma protuberans

In: Fialat Onkológusok Szekciójának (FIOSZ) II. Kongresszusa (2013) pp. 21-21.

Közlemény:3373190 (Absztrakt / Kivonat)

- Liskay, G ; Balatoni, T
 Célzott kezelési lehetőségeink az onkodermatológiában: Zelboraf és Erivedge
 MAGYAR ONKOLÓGIA 57 : suppl.1. pp. 50-50. , 1 p. (2013)
 Közlemény:3371330 (Absztrakt / Kivonat)
- Pánczél, G ; Balatoni, T ; Liskay, G
 Áttétes melanoma malignum kezelése anti-CTLA-4 antitest (ipilimumab) immunterápiával
 In: Fiala Onkológusok Szekciójának (FIOSZ) II. Kongresszusa
 (2013) pp. 11-11.
 Közlemény:3373097 (Absztrakt / Kivonat)
- Balatoni, T
 Epidemiology of malignant melanoma in Hungary (2012)
 8th EADO Congress 2012 (in conjunction of the 7th World Meeting of Interdisciplinary
 Melanoma/Skin Cancer Centers), 14th-17th November 2012, Barcelona, Spain,
 Közlemény:30397563
- Balatoni, T ; Borbola, K ; Gorka, E ; Kovács, F ; Liskay, G
 Egy onkodermatológiai szűrővizsgálat tapasztalatai az Országos Onkológiai Intézetben
 BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE 88 : 6 pp. 173-173. , 1 p. (2012)
 Közlemény:3372984 (Absztrakt / Kivonat)
- Balatoni, T ; Borbola, K ; Plótár, V ; Liskay, G
 Terhességi melanoma klinikai és patológiai jellemzőinek vizsgálata
 BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE 87 : 6 pp. 184-185. , 2 p. (2011)
 Közlemény:3369748 (Absztrakt / Kivonat)
- Balatoni, T ; Borbola, K ; Plótár, V ; Liskay, G
 Terhességi melanoma klinikai és patológiai jellemzőinek vizsgálata
 MAGYAR ONKOLÓGIA 55 : Suppl.1. pp. 7-7. , 1 p. (2011)
 Közlemény:3369645 (Absztrakt / Kivonat)
- Czirbesz, K ; Balatoni, T ; Liskay, G
 A psoriasis vulgaris kezelésének késői mellékhatásaként kialakult bőrtumорок
 BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE 87 : 6 pp. 198-198. , 1 p. (2011)
 Közlemény:3372938 (Absztrakt / Kivonat)
- Balatoni, T ; Borbola, K ; Fejős, Zs ; Gaudi, I ; Hunyadi, J ; Major, E ; Schmidt, E ; Gurgolné, Marcsa
 K ; Miklós, Z ; Pintérné, Monori I et al.
 A melanoma szövettani különbségei a diagnózis felállításakor, 10 év távlatában
 MAGYAR ONKOLÓGIA 53 : Suppl.1. pp. 89-89. , 1 p. (2009)
 Közlemény:3370175 (Absztrakt / Kivonat)
- Liskay, G ; Csuka, O ; Plótár, V ; Mátrai, Z ; Tóth, L ; Borbola, K ; Schmidt, E ; Fejős, Zs ; Balatoni, T
 ; Ottó, Sz et al.
 Sentinel nyirokcsomó biopszia és hematogén markerek melanoma malignumban
 MAGYAR ONKOLÓGIA 53 : suppl.1. pp. 69-69. , 1 p. (2009)

Közlemény:3371291 (Absztrakt / Kivonat)

- Major, E ; Balatoni, T ; Borbola, K ; Fejős, Zs ; Schmidt, E ; Gaudi, I ; Liskay, G
A disszemináció útja melanoma malignumban. IV. stádiumú betegek retrospektív vizsgálata
MAGYAR ONKOLÓGIA 53 : Suppl.1. pp. 74-74. , 1 p. (2009)
Közlemény:3370159 (Absztrakt / Kivonat)

- Major, E ; Balatoni, T ; Borbola, K ; Fejős, Zs ; Schmidt, E ; Gaudi, I ; Liskay, G
A disszemináció útja melanoma malignumban. IV. stádiumú betegek retrospektív vizsgálata
BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE 85 : 6 pp. 270-270. , 1 p. (2009)
Kiadónál
Közlemény:3370128 (Absztrakt / Kivonat)

- Schmidt, E ; Balatoni, T ; Hitre, E ; Liskay, G
A molekuláris kemoterápia bőrgyógyászati mellékhatásai
MAGYAR ONKOLÓGIA 53: Suppl. pp. 110-110. (2009)
Közlemény:2417414 (Absztrakt / Kivonat)

