

# **Oligoprogresszió melanomában - a sztereotaxiás irradiatio és az elektrokemoterápia klinikai értéke**

**Doktori (PhD) értekezés**

**Dr. Kispál Mihály Tamás**

**Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola**



**Doktori iskola vezetője:**

Prof. Dr. Bogár Lajos, PhD, Dsc

**Programvezető:**

Prof. Dr. Kiss István, PhD, Dsc

**Témavezető:**

Prof. Dr. Liskay Gabriella, PhD, DsC

Pécs, 2024

# Tartalomjegyzék

1. Táblázat-, ábra- és képjegyzék .....	4
2. Rövidítésjegyzék .....	5
3. Bevezetés.....	7
3.1 Irodalmi áttekintés.....	7
3.1.1 A melanoma epidemiológiája.....	7
3.1.2 A primer tumor szövettani paraméterei.....	8
3.1.2.1 Breslow vastagság .....	8
3.1.2.2 Clark inváziós mélység .....	8
3.1.2.3 Egyéb szövettani paraméterek.....	9
3.1.3 TNM klasszifikáció .....	9
3.1.4 A kezelések hatásosságának mérése, RECIST és iRECIST .....	11
3.1.5 A melanoma gyógyszeres terápiája.....	13
3.1.5.1 Célzott terápia .....	14
3.1.5.2 Immunterápia .....	15
3.1.5.3 Kemoterápia .....	17
3.1.5.4 Elektrokemoterápia (ECT) .....	17
3.1.6 A melanoma sugárterápiája.....	18
3.1.6.1 Definitív célzatú sugárkezelés.....	19
3.1.6.2 Posztoperatív sugárkezelés.....	19
3.1.6.3 Palliatív célú sugárterápia .....	20
3.1.6.4 Sztereotaxiás sugárterápia .....	20
3.1.6.5 Agyi áttétek SRS/SRT kezelése .....	22
3.1.6.6 Extracraniális áttétek SBRT-je.....	23
3.1.7 Modern szisztémás kezelések és sugárterápia kombinálása.....	24
4. Célkitűzések .....	26
5. Sztereotaxiás irradiatio .....	27
5.1 Anyag és módszer .....	27
5.1.1 Betegek.....	27
5.1.2 Beavatkozás.....	27
5.1.2.1 CyberKnife .....	27
5.1.2.2 LINAC.....	28
5.1.2.3 Szisztémás terápia sugárkezelés mellett.....	28
5.1.3 Utánkövetés.....	29
5.1.4 Statisztikai analízis.....	29
5.2 Eredmények.....	30
6. Elektrokemoterápia .....	40

6.1 Anyag és módszer .....	40
6.1.1 Betegek.....	40
6.1.2 Beavatkozás.....	40
6.1.3 Utánkövetés.....	42
6.1.4 Statisztikai analízis.....	42
6.2 Eredmények.....	42
7. Megbeszélés .....	47
8. Új megállapítások.....	55
9. Irodalomjegyzék.....	56
10. Köszönetnyilvánítás .....	62
11. Publikációk jegyzéke.....	63
11.1 Az értekezés alapjául szolgáló közlemények .....	63
11.2 Egyéb közlemények .....	63
11.3 Idézhető absztraktok.....	63

# 1. Táblázat-, ábra- és képjegyzék

1. táblázat: T kategória .....	9
2. táblázat: N kategória.....	10
3. táblázat: M kategória .....	10
4. táblázat: A betegség AJCC szerinti klinikai stádiumai (I-IV).....	11
5. táblázat: Az előrehaladott melanoma gyógyszerei .....	14
6. táblázat: Sztereotaxiával kezelt betegek karakterisztikája .....	31
7. táblázat: Irradiáció melletti szisztémás kezelések .....	32
8. táblázat: Irradiáció mellett észlelt mellékhatások.....	39
9. táblázat: A primer tumor jellemzői és a betegség stádiuma az ECT idején .....	43
10. táblázat: Az ECT kezelés jellemzői és a terápiás válasz .....	46
11. táblázat: ECT mellett fellépett mellékhatások.....	46
1. ábra: Betegcsoportok terápiás szekvencia szerint .....	33
2. ábra PFS- agyi metasztázisok esetén .....	37
3. ábra: PFS-M stádium .....	38
4. ábra OS – LDH szint .....	38
1. kép: CyberKnife készülék az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Központjában ...	29
2. kép: Bal oldali törzsdúci metasztázis jelentős regressziója, 3 hónappal a sugársebészeti kezelést követően.....	34
3. kép: Két agyi metasztázis komplett remissziója, hat hónappal a sugársebészeti kezelést követően. ....	35
4. kép: Mellékvesei melanoma áttét részleges remissziója, hat hónappal a sztereotaxiás besugárzást követően.....	36
5. kép: Pulmonalis áttét teljes remissziója, öt évvel az irradiációt követően .....	37
6. kép: IGEA CLINIPORATOR® és az elektródák.....	41
7. kép: IGEA CLINIPORATOR az Országos Onkológiai Intézetben .....	41
8. kép: Kután metasztázisok kezelése .....	44
9. kép: Részleges remisszió arcon lévő recidiv melanoma ECT kezelését követő nyolcadik héten .....	45
10. kép: Csaknem komplett remisszió in-transit metasztázisok ECT kezelését követő tizenkettedik héten.....	45

## 2. Rövidítésjegyzék

AJCC	American Joint Committee on Cancer
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (v-raf rágcscáló sarcoma virális onkogén homológ B1)
BED	biológiailag effektív dózis cGAS-STING cyclic GMP-AMP synthase- Stimulator of Interferon Genes
CR	Complete Remission (teljes remisszió)
CT	Computer Tomography
CTLA4	cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (citotoxikus T-limfocitához kötött protein 4)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (nemkívánatos események terminológiai kritériumai)
DNS	dezoxiribonukleinsav
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECT	elektrokemoterápia
EMA	European Medicines Agency (Európai Gyógyszerügynökség)
FDA	Food and Drug Administration (Amerikai Élelmiszer és Gyógyszerfelügyeleti Hivatal)
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
IARC	International Agency for Research on Cancer (Nemzetközi Rákkutató Ügynökség)
irRC	immun-related response criteria (immunrendszerhez köthető válaszkritériumok)
KSH	Központi Statisztikai Hivatal
LAG-3	Lymphocyte-Activation-Gene-3 (limfocita aktivációs gén 3)
LC	lokális tumorkontroll
LDH	laktát-dehidrogenáz
LINAC	linear accelerator (lineáris gyorsító)
MAPK	Mitogén Aktivált Protein Kináz
MEK	MAPK/ERK kináz
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NEAK	Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő
NTL	non-target lézió
OOI	Országos Onkológiai Intézet

ORR	Objective Response Rate (objektív terápiás válasz)
OS	Overall Survival (teljes túlélés)
PD	Progressive Disease (progresszív betegség)
PD-1	programmed cell death protein 1 (programozott sejthalál fehérje-1)
PD-L1	programmed cell death-ligand 1 (programozott sejthalál ligandum-1)
PFS	Progression Free Survival (progressziómentes túlélés)
PR	Partial Remission (részleges remisszió)
QT	kamraizomzat depolarizációjának és repolarizációjának együttes időtartama
RECIST	Response Evaluation Criterias of Solid Tumours
RTG	röntgen
TL	target lézió
SBRT	stereotactic body therapy (extracraniális sztereotaxiás sugárterápia)
SD	Stable Disease (stabil betegség)
SFED	single fraction equivalent dose (1 frakcióban adott ekvivalens dózissra)
SRT	sztereotaxiás sugárterápia
SRS	sztereotaxiás sugársebészet
TNM	TNM osztályozás malignus tumorokban – Tumor/Nyirokcsomó/Metasztázis
UV	ultraviolet (ultraibolya)
WHO	World Health Organization (Egészségügyi Világszervezet)
WBRT	Whole Brain Radiation Therapy (teljes agyi besugárzás)

### **3. Bevezetés**

A melanoma incidenciája, különösképpen a fehérbőrű populációban az elmúlt ötven évben fokozatosan növekvő tendenciát mutat. Bár az összes rosszindulatú bőrdaganatnak csak kis százalékát teszi ki, magas áttétképzési hajlama miatt a bőrdaganatok okozta halálozás csaknem 90%-ért felelős<sup>1</sup>. A melanoma mortalitása azonban a legújabb adatok alapján, köszönhetően az eredményes prevencióknak, valamint a melanoma pontos molekuláris patológiai feltérképezésének és az új innovatív célzott- és immunterápiás modalitások megjelenésének, csökkenő tendenciát mutat<sup>2</sup>.

A klinikai vizsgálatok is igazolják, hogy az új innovatív terápiák szignifikánsan meghosszabbították az előrehaladott melanomás betegek túlélését. A terápiás válasz azonban heterogén, nem mindig tartós, ezért szükség lehet kiegészítő lokális terápiás modalitások alkalmazására.

#### **3.1 Irodalmi áttekintés**

##### **3.1.1 A melanoma epidemiológiája**

A Nemzetközi Rákkutató Ügynökség (WHO IARC) által létrehozott GLOBOCAN projekt alapján a kután melanoma incidencia szempontjából a 18. leggyakrabban előforduló, mortalitás tekintetében pedig a 23. helyen álló daganatos megbetegedés. Bár az adatok alapján mind az incidencia, mind a mortalitás elmarad a lista elején található emlő-, tüdő-, és prosztata daganatoktól, a 2002 óta eltelt húsz év alatt, az új melanomás esetek száma csaknem a duplájára, a halálozás pedig közel másfélszeresére nőtt<sup>3</sup>.

Magyarországon az Országos Onkológiai Intézetben 1999 óta működő Nemzeti Rákregiszter<sup>4</sup> jelentése alapján, a melanoma előfordulása hazánkban is folyamatosan növekszik [2020-ban 2206 új esetet regisztráltak (1122 férfi, 1084 nő), míg ez a szám 2002-ben 1136 volt (596 férfi, 740 nő)], azonban Központi Statisztikai Hivatal (KSH)<sup>5</sup> által közzétett halálozási adatok alapján (évi 3-400 eset) a mortalitás növekedése nem párhuzamos ezzel<sup>2</sup>. Az európai országokkal összehasonlítva Magyarország a melanoma incidenciáját és mortalitását tekintve a középmezőnyben foglal helyet, azonban a húsz év alatt tapasztalt incidencianövekedés aggasztónak tűnik, bár az újabb eredmények alapján 2015-től a melanoma incidenciájának növekedése megállni látszik.

A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) és a KSH adatai alapján 2015-2019 közötti időszakban Magyarországon a melanoma korstandardizált incidenciája férfiaknál 12,77%-al, míg nőknél 11,35%-al csökkent<sup>6</sup>. A standardizált incidencia arányok a teljes melanoma populációban 35%-os csökkenést mutattak. A melanoma növekvő előfordulása mögött több különálló tényező együttes hatása áll. A főbb kockázati tényezők közé tartozik az elvékonyodott ózonréteg következtében kialakult fokozott ultraibolya (UV) sugárzás, az európai szinten nem kellően szabályozott arteficiális napágyak megnövekedett használata, valamint a felfokozott “outdoor” aktivitás.

### **3.1.2 A primer tumor szövettani paraméterei**

A primer melanoma szövettani vizsgálata elengedhetetlen a pontos stádium meghatározásához, emellett számos prognosztikus faktor és a tumor molekuláris patológiai természete is leírásra kerül.

#### **3.1.2.1 Breslow vastagság**

A legfontosabb prognosztikai faktor után melanomák esetében. A nemzetközi ajánlások alapján a milliméterben meghatározott tumorvastagságot tizedmilliméter pontossággal kell megadni. A vastagság az epidermisz strátum granulózum legfelsőbb pontjától, kifekélyesedett tumorok esetén a fekély alapjától a tumor legmélyebb pontjáig mérendő.

#### **3.1.2.2 Clark inváziós mélység**

Jelenleg már a stádium meghatározása kapcsán nincs szerepe, de fontos információt nyújt a primer daganat invazivitásáról.

Clark I szint: In situ, nem invazív, csak az epidermist érinti.

Clark II szint: A papillaris dermisben a dermalis papillat nem kitöltő 10-15 tumorsejtnél kevesebbet tartalmazó fészkek jelennek meg. Horizontális növekedést jelez. Ha csak kevés tumorsejt található a papillaris területen, akkor mikroinvazívnek kell tekinteni.

Clark III szint: A papillaris dermis teljes vastagságát elfoglaló daganatsejtfészkek. Vertikális növekedést jelez.

Clark IV szint: A tumor a retikuláris dermist aktívan infiltrálja.

Clark V szint: A tumor már a dermalis zsírszövetbe terjed, előrehaladott állapot.



### 3.1.2.3 Egyéb szövettani paraméterek

A melanoma TNM klasszifikációjának, részét képezi még a primer tumor exulcerációja, mint negatív prognosztikus faktor, valamint a mikroszkópos szatelliták jelenléte.

A primer tumorról nem direkt kapcsolatban álló, 0,05 mm-nél nagyobb, a primer tumortól 2 cm-es távolságon belül észlelt szatellita sejtek jelenléte esetén, az American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8.0 stádiumbeosztása alapján III-as stádiumba sorolandó a betegség.

Emellett a primer melanoma szövettani vizsgálatának nyilatkoznia kell a bazális és laterális sebszélekről, a domináns sejttípusról, a növekedési fázisról, a tumor mitotikus arányról, a regresszióról, a tumort infiltráló limfocitákról, ér- és nyirokérinvázióról és a perineurális terjedésről. Bár a TNM klasszifikációban nincs szerepük, meghatározásuk elengedhetetlen, tekintettel arra, hogy közülük számos paraméter fontos prognosztikus faktor.

### 3.1.3 TNM klasszifikáció

Jelenleg a melanoma TNM klasszifikációja és a stádium meghatározása az AJCC által 2017-ban kiadott 8.0 verziója alapján történik<sup>7</sup>. Ennek kialakítása során célkitűzésként szerepelt a személyre szabottabb prognózis megállapítás a stádiumbeosztás során (1,2,3,4. táblázat).

Primer Tumor (T) AJCC 8.0		
T	Vastagság (mm)	Ulceráció
Tis	NA	NA
T1a	<0,8	nem
T1b	<0,8 0,8-1,0	igen igen/nem
T2a	>1,0-2,0	nem
T2b	>1,0-2,0	igen
T3a	>2,0-4,0	nem
T3b	>2,0-4,0	igen
T4a	>4,0	nem
T4b	>4,0	igen

**1. táblázat:** A T kategória a daganat vastagsága és exulcerációja alapján kerül meghatározásra

Regionális Nyirokcsomó (N) AJCC 8.0			
N	Klinikailag rejtett	Klinikailag detektált	Szatellita/in-tranzit metasztázis
N1a	1	0	nem
N1b	0	1	nem
N1c	0	0	igen
N2a	2-3	0	nem
N2b	2-3	(≥1 klinikailag detektált)	nem
N2c	1		igen
N3a	≥4	0	nem
N3b	≥4	(≥1 klinikailag detektált, vagy összeolvadt nyirokcsomók)	nem
N3c	≥2 és/vagy összeolvadt nyirokcsomók		igen

**2. táblázat:** Az N kategória a regionális nyirokcsomó érintettség, valamint a satellita és / vagy mikroszatellita és in tranzit metasztázisok jelenlététől függően

Távoli Metasztázis (M) AJCC 8.0		
M	Metasztázis	Emelkedett LDH szint
M1a	Bőr, lágy szövet, távoli nyirokcsomók	M1a (0) =nem M1a (1) =igen
M1b	Tüdő	M1b (0) =nem M1b (1) =igen
M1c	Viszcerális metasztázisok, a központi idegrendszer érintése nélkül	M1c (0) =nem M1c (1) =igen
M1d	Központi idegrendszer	M1d (0) =nem M1d (1) =igen

**3. táblázat:** Az M kategória a távoli áttétképződés és a szérum laktát-dehidrogenáz (LDH) értékek szerint

TNM stádiumbeosztás AJCC 8.0			
Stádium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a-b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b/T3a	N0	M0
IIB	T3b/T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1ab/T2a	N1a/N2a	M0
IIIB	T0	N1b-c	M0
	T1a-b/T2a	N1b-c/N2b	
	T2b/T3a	N1a-N2b	
IIIC	T0	N2b-c/N3b-c	M0
	T1a-T3a	N2c/N3a-c	
	T3b/T4a	Bármely N $\geq$ N1	
	T4b	N1a-N2c	
IIID	T4b	N3a-c	M0
IV	Bármely T	Bármely N	M1

**4. táblázat:** A betegség AJCC szerinti klinikai stádiumai (I-IV)

### 3.1.4 A kezelések hatásosságának mérése, RECIST és iRECIST

Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) már a hetvenes években felismerte annak fontosságát, hogy egy standardizált módszert vezessen be az onkológiai kezelések hatékonyságának felmérésére. Hosszas előkészítést követően 1981-ben publikáltak egy egységes, konszenzusokon alapuló rendszert. Ebben leírták, hogy lehetőség szerint az összes elváltozást pontosan le kell mérni, a két leghosszabb átmérőjük megadásával. Itt definiálták először a kezelés hatására bekövetkező eredményeket, amik a következők: teljes, vagy komplett remisszió (complete remission, CR), részleges/parciális remisszió (partial remission, PR), stabil betegség (stable disease, SD) és progresszív betegség (progressive disease, PD)<sup>8</sup>.

Ez a rendszer azonban a radiológiai diagnosztikai fejlődésével, az új képalkotó eljárások (Computer Tomography, CT; Magnetic Resonance Imaging, MR) megjelenésével nem tudott lépést tartani, emellett számos metodikai hiányosságot is tartalmazott, többek között nem

szabott alsó határt a követett gócek méretének, nem szabályozta a mérendő gócek számát és nem volt egyértelmű útmutatás a szabálytalan alakú tumoros manifesztációk mérésére. Mindezek miatt szükségessé vált egy új egységes kritériumrendszer megalkotása. 1994-ben, számos nemzetközi szervezet bevonásával kezdődött meg az az együttműködés, aminek eredményeképpen 2000-re megszületett a Response Evaluation Criterias of Solid Tumours (RECIST) 1.0-ás verziója, aminek 2009-ben jelent meg a jelenleg is érvényben lévő 1.1-es javított kiadása<sup>9</sup>. A korábbi, WHO által meghatározott kezelési eredményekre vonatkozó nevezéktant megtartották, azonban fontos változtatásokat eszközöltek.

Egyértelműen meghatározták, hogy csak azok a vizsgálati módszerek elfogadhatóak, amelyek kellően reprodukálhatók és validálhatók a változások megítéléséhez, ezért a RECIST legfontosabb vizsgálómódszerei a CT és MR vizsgálatok lettek. A másik lényeges változás a vizsgált elváltozások számának és jellemzésének definiálása. A legelső – baseline- vizsgálatkor ki kell választani a mérhető manifesztációk közül az úgynevezett „target léziókat” (TL) amelyeket minden alkalommal meg kell mérni. Ezeknek a száma nem haladhatja meg a tíz darabot és szervenként legfeljebb öt lehet. Természetesen a többi tumoros elváltozást is detektálni kell, ezek a „non-target léziók” (NTL), amelynek változása szerepet játszhat a betegség értékelésében. A jelenlegi RECIST 1.1 verzió alapján CR státuszról akkor beszélünk, amikor legalább 4 hetes időtartamra az összes target lézió eltűnt, illetve a patológiás nyirokcsomók közül egyik rövidebb átmérője sem nagyobb 10mm-nél. PR akkor mondható ki, ha legalább négy hetes időtartamra a target léziók átmérőjében legalább 30%-os csökkenés észlelhető a baseline vizsgálathoz képest. Stabil betegség (SD) esetén az időtartam nem definiált és nem mondható ki egyértelműen se a regresszió, se a progresszió a legkisebb mért átmérők figyelembevételével. A PD státusz akkor mondható ki, amennyiben a target léziók átmérőjének összege a legkisebb mért átmérőkhöz képest legalább 20%-kal növekedett és/vagy új lézió jelenik meg. Speciális szabály vonatkozik a patológiás nyirokcsomók értékelésére, itt ugyanis mindig a legkisebb átmérőt kell figyelembe venni az eredmények értékelésénél.

A checkpoint-inhibitor immunterápiák (PD-1 gátló, CTLA-4 gátló, PD-L1 gátló) megjelenése azonban szükségessé tette egy új értékelés kidolgozását is. Az immunterápiás kezelések kinetikája ugyanis eltér a hagyományos citotoxikus kemoterápia és a moduláris célzott terápiás szerektől, a hatásuk gyakran csak több hónap múlva észlelhető és értékelhető. A klinikailag mérhető válasz kialakulása előtt számos esetben a target léziók méretnövekedése és új léziók megjelenése is megfigyelhető, ami valószínűleg a fokozott immunsejt infiltráció következménye. Ennek következményeképpen a WHO kritériumokon alapuló módosított

válaszkritériumokat javasoltak, ennek alapján jött létre az irRC (immun-related response criteria, immunrendszerhez kapcsolódó válaszkritériumok), az irRECIST (immune-related Response Evaluation Criterias of Solid Tumours, immunrendszerhez kapcsolódó RECIST), az imRECIST (immune-modified RECIST, immunmódosított RECIST) és az iRECIST (immunRECIST)<sup>10</sup>

A gyakorlatban, az utóbbi években legjobban elterjedt értékelési protokoll az iRECIST. Az iRECIST szerinti értékelésnél a PR ( $\geq 30\%$ -os csökkenés) és CR státusz megegyezik a RECIST 1.1-ben megállapított kritériumokkal, a PD ( $>20\%$  növekedés) viszont különbözik, a 12. heti radiológiai értékelésnél még esetleges új lézió megjelenése sem jelent automatikusan progressziót, ennek tényét 16-20. heti CT vizsgálattal meg kell erősíteni. A teljes tumorterhelést, a target léziók és az új léziók térfogatának összegét mérik az értékelés során.

### **3.1.5 A melanoma gyógyszeres terápiája**

A melanoma gyógyszeres terápiája radikálisan megváltozott a 2010-es évek eleje óta. (5. táblázat) Ezt megelőzően az előrehaladott melanomás betegek kezelésére szerény hatékonyságú kemoterápiás szerek álltak rendelkezésre. III-as stádiumban az adjuváns kis- és nagy dózisú interferon terápiával ugyan biztató eredmények születtek, azonban áttétes betegek esetében a medián teljes túlélés nem haladta meg a hat hónapot<sup>11</sup>. Az immunológia és a molekuláris patológia fejlődésével azonban új, innovatív terápiás modalitások jelentek meg, amikkel akár 6 éves medián túlélés is elérhetővé vált.

Befogadás		Hatóanyag	Elérhetőség Magyarországon
FDA	EMA		
1975		dakarbazin	+
1999		IL-2	-
2011	2011	ipilimumab	+
2011	2012	vemurafenib	+
2013	2013	dabrafenib	+
2013	2014	trametinib	+
2014	2015	pembrolizumab	+
2014	2015	nivolumab	+
2014	2015	dabrafenib+trametinib kombináció	+
2015	2015	T-Vec	-
2015	2016	ipilimumab+nivolumab kombináció	+
2015	2015	cobimetinib+vemurafenib kombináció	+
2018	2018	encorafenib+binimetinib kombináció	-
2020		vemurafenib+cobimetinib+atezolizumab kombináció	-
2022	2022	tebentafusp (okuláris melanomában)	-
2022	2022	nivolumab+relatlimab kombináció	-

**5. táblázat:** Az előrehaladott melanoma gyógyszerei az FDA (Food and Drug Administration, Az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala) és az EMA (European Medicines Agency, Európai Gyógyszerügynökség) befogadás időpontjával

### 3.1.5.1 Célzott terápia

A BRAF V600 szomatikus missense mutáció felfedezését követően az FDA 2011-ben, majd az EMA 2012-ben törzskönyvezte az első BRAF kináz inhibitor, BRAF V600 mutációt hordozó metasztatikus vagy irrezekábilis melanoma kezelésében. A BRAF gén mutációja által előidézett mitogén aktivált protein kináz (MAPK) jelátviteli útvonal extracelluláris növekedési faktoroktól független konstitutív aktivációja nagymértékű sejtproliferációt és apoptózisra való rezisztenciát eredményez. Ez az onkogén BRAF a betegek 40-60%-ban található meg. A BRIM-3 III-as fázisú, kétkarú törzskönyvezési klinikai vizsgálatban a vemurafenib hatékonyságát dakarbazinnal hasonlították össze, 675 terápia naív metasztatikus vagy irrezekábilis melanomában szenvedő betegnél. Mind a progressziómentes (5,3 hónap vs. 1,6

hónap), mind a teljes túlélés (13,2 hónap vs. 9,7 hónap) terén kedvezőbb adatokat észleltek a vemurafenibbel kezelt betegek esetében<sup>12</sup>. Ezt követően egy újabb kináz inhibitor, a dabrafenib került befogadásra, előbb az FDA, majd az EMA által 2013-ban, a BREAK-2 és a BREAK-3 klinikai vizsgálatok eredményei alapján<sup>13</sup>.

Habár a BRAF inhibitor monoterápiák mellett az objektív válaszadás körülbelül a kilencszeresére nőtt a kemoterápiával összehasonlítva, a terápiás válasz hatékonyságának időtartama nem haladta meg a 6 hónapot, a MAPK útvonal reaktivációja miatt kialakult szerzett rezisztencia miatt<sup>14</sup>. Ezt a rezisztenciát és a következményes tumor progressziót hatékonyan késlelteti a BRAF és MEK inhibitor terápia, ami 2015-ben került törzskönyvezésre, a coBRIM, a COMBI-d és a Columbus vizsgálat alapján, ahol a kombinált célzott kezeléseket hasonlították össze BRAF gátló monoterápiával. A progressziómentes túlélés, a teljes túlélés és az objektív tumorválasz szempontjából is előnyösebbnek bizonyult a kombináció a monoterápiával szemben<sup>15-17</sup>. Jelenleg Magyarországon két kombináció érhető el, a dabrafenib-trametinib és a vemurafenib-cobimetinib. A harmadik, encorafenib-binimetinib kombinációt jelenleg csak egyedi méltányosság keretein belül kaphatják a betegek.

A BRAF-MEK gátló kezelés mellékhatásprofiljára jellemző a fényérzékenység, láz, bőrkiütések, szív kamraizomzat depolarizációjának és repolarizációjának együttes időtartamának (QT szakasz) megnyúlása, ritkában serosus retinopathia, másodlagos precarcinosisok, vagy bőrtumorok kialakulása.

### **3.1.5.2 Immunterápia**

Bár az immunterápiás modalitások [interferon, interleukin, citokin terápia, valamint a vakcináció (egyebek közt korábban a BCG immunterápia, jelenleg a T-Vec oncolyticus vírusvakcina, a jövőben pedig a klinikai vizsgálat alatt álló messenger ribonukleinsav vakcináció)] hatékonyak bizonyultak melanómában, az igazi áttörést az immunellenőrzőpont gátló (checkpoint inhibitor) terápiák hozták meg.

Metasztatikus melanoma kezelésében az első immunellenőrzőpont-gátló terápia 2011-ben került befogadásra. A CTLA-4 receptort gátló monoklonális antitest, az ipilimumab a citosztatikumok helyett új, innovatív terápiás lehetőséget biztosított melanómában. Az ipilimumab feloldja a gátolt T-sejtek aktivációját, ezáltal a melanoma specifikus cytotoxikus T-sejtek száma és aktivitása fokozódik. 2015-ben került törzskönyvezésre a PD-1 (programozott sejthalál) gátló nivolumab és pembrolizumab előrehaladott melanoma kezelésében.

Hatásmechanizmusuk alapja, hogy a programozott sejthalál gátló receptor és annak ligandjával való kapcsolódás felszabadítása révén helyreállítja a T-sejtek funkcióját.

Hatékonyságukat számos klinikai vizsgálat bizonyította, a CheckMate-066 vizsgálatban a nivolumab dakarbazinnal összehasonlítva szignifikánsan növelte a terápiás hatékonyságot (terápiás válasz 40% vs. 16%, 1 éves túlélés: 75% vs. 42%)<sup>18</sup>. A KEYNOTE-006 III-as fázisú klinikai vizsgálatban a pembrolizumabot hasonlították össze ipilimumabbal, ahol a pembrolizumab szignifikánsan hosszabb medián progressziómentes túlélést biztosított az ipilimumabbal szemben (5,5 hónap vs. 2,8 hónap)<sup>19</sup>.

A CTLA-4 és a PD-1 gátló terápia felerősíthetik egymás hatását, amennyiben kombinációban alkalmazzuk őket. A CheckMate-067-es vizsgálat alapján törzskönyvezték 2016-ban a kombinált ipilimumab-nivolumab terápiát. A 2021-ben közölt utánkövetési adatok alapján a kombinációban adott ipilimumab-nivolumab 72 hónapos medián OS értéket mutatott<sup>20</sup>.

A legújabb kombinált immun checkpoint-inhibitor terápia, a Relativity-047 vizsgálat alapján 2022-ben törzskönyvezett PD-1- LAG-3 gátló nivolumab-relatlimab kombináció, ami 25 hónapos medián követési időnél jobb PFS értéket biztosít, nivolumab monoterápiával összehasonlítva (10,2 hónap vs. 4,6 hónap)<sup>21</sup>.

Az immunterápiák jellemző mellékhatásai közé tartoznak a kezelés mellett jelentkező autoimmun mellékhatások (thyreoiditis, colitis, pneumonitis). Fontos kiemelni, hogy kombinált immunterápiás kezelés esetén Grade 3-4 súlyosságú mellékhatások 59%-ban jelentkeznek, szemben a monoterápiák 21-28%-os előfordulásával<sup>20</sup>.

A két éves túlélés mind a célzott BRAF-MEK, mind a checkpoint-inhibitor PD-1/PD-L1 gátló terápiákkal körülbelül 60%, ami jelentős előrelépés a korábban kemoterápiás kezelésekkal elérhető 15%-hoz képest.

2020-ban már FDA befogadást nyert BRAF pozitív betegeknél a célzott BRAF-MEK gátló (vemurafenib-cobimetinib) terápia PD-L1 gátló (atezolizumab) terápiával kiegészítve. A kétkarú vizsgálatban az egyik karon BRAF-MEK gátló kezelést kaptak a betegek PD-L1 gátló immunterápiával együtt, a másik karon immunterápia nélkül. Az első eredmények alapján 15 hónapos szignifikánsan jobb PFS-t sikerült elérni a kombinációs karon, míg az immunterápiát nem kapó kar esetében ez 10,6 hónap volt<sup>22</sup>.



### 3.1.5.3 Kemoterápia

Napjainkban a szisztémás kemoterápiás kezeléseket palliatívan, az esetek túlnyomó részében többedvonalbeli kezelésként alkalmazzuk. Monoterápiaként az 1975-ben az FDA által törzskönyvezett dakarbazin (DTIC, imidazol-carboxamid) választandó, aminek túlélést meghosszabbító hatása a klinikai vizsgálatok alapján nincs, mindössze 10-15%-ban érhető el terápiás válasz. Központi idegrendszeri áttétképződés esetén lehetőségünk van többedvonalban temozolomid (3,4 dihidro-3-metil-4-oxoimidazo-1,2,3,5 tetrazin-8-carboxamid) alkalmazására, tekintettel a mintegy 30% százalékos agyállományi penetrációjára. Egyes indikációkban platinaszármazékok (carboplatin, cisplatin), taxánok (paclitaxel), nitrozoureák (karmusztin) is választhatók monoterápiaként, természetesen off-label módon, valamint lehetőség van polikemoterápiás kezelésre is, leggyakrabban BOLD séma szerint (bleomycin, dakarbazin, vinkrisztin, karmusztin), ám ezekkel kevesebb mint 15%-os válaszadási arányt érhetünk el<sup>23</sup>.

### 3.1.5.4 Elektrokemoterápia (ECT)

Az ECT az első elektroporációs technikán alapuló tumorellenes kezelés, egy úgynevezett “non-thermal tumor ablációs modalitás”, amit sikerrel lehet alkalmazni irrezekábilis primer, vagy kután/subkután metasztázisok esetében, a daganat szövettani típusától függetlenül, kiegészítve ezzel a szisztémás terápiákat, vagy monoterápiaként.

A kezelést az 1980-as években vezették be, különböző daganatok nem operábilis, bőrön és a bőr alatti szövetben kialakult áttéteinek lokális kezelésére<sup>24</sup>. Az eljárás alacsony dózisu kemoterápia és elektromos impulzus (elektroporáció) kombinációján alapul, amely közvetlenül a tumornál alkalmazható, elektródák segítségével. Számos klinikai tanulmány igazolja hatékonyságát mind palliatív, mind kuratív céllal<sup>25,26</sup>. Alkalmazható kiterjedt, inoperábilis basalioma, metasztatikus, vagy lokálisan előrehaladott inoperatív laphám carcinoma, Merkel-sejtes carcinoma, Kaposi sarcoma, illetve egyéb metasztatikus tumorok kután, vagy in tranzit áttéteire, például emlő tumor kután metasztázisainál, vagy nőgyógyászati tumorok esetén is<sup>27</sup>. A beavatkozás legfontosabb kontraindikációját a terhesség, laktáció, illetve az alkalmazott citosztatikumokra való allergia, hyperszenzitivitási reakció képezheti.

Az alapvető hatásmechanizmus a tumorsejtek permeabilitásának fokozása, amely lehetővé teszi az alkalmazott citosztatikum sejtmembránon való fokozott penetrációját, ezáltal közvetlenül kifejtve azok citotoxikus hatását. Emellett az elektrokemoterápia vaszkuláris, a tumor vérellátását csökkentő hatással is bír, mintegy 70%-ban redukálhatja a metasztázis

véráramlását, a tumorban kialakuló hypoxia, valamint az endotheliális sejtpusztulás következtében. Összességében mintegy 70%-ban csökkenti a tumor oxigenizáltságát, mely jelentősen hozzájárul a terápia hatásának növeléséhez, különösen a jól vascularizált daganatok esetén. Mindemellett a tumorsejtek pusztításával összhangban a helyi immunválasz is segítheti az elektrokemoterápia általános daganatellenes hatékonyságát.

Az elektromos impulzus következtében vazokonstriktió lép fel, aminek kettős hatása ismert. Egyrészt megakadályozza a kemoterapiás ágens kijutását a kezelt területről, ezt hívjuk az úgynevezett "vascular lock"-nak, másrészt pedig a jól vascularizált tumoroknál erős anti-vaszkuláris hatást fejt ki, a tumort ellátó hajszálerek endothelialis sejtjeinek elpusztításával. A kezelés következtében kialakult lokális immunválasznak szintén lehet tumorelles hatása.

A kezelés megismételhető progresszió esetén vagy rezidualis daganat, illetve nem elégséges terapiás hatékonyság miatt. Szövődményként jelentkezhetnek bőrreakcióként exulceráció, szuperficiális epidermalis erózió, erythema, ödéma, nekrózis, hyperpigmentáció.

A nemzetközi irodalmi adatok szerint mintegy 80%-os objektív tumorválaszt érhetünk el a primer daganat szövettani típusától függetlenül, 60-70%-os komplett remissziós rátát akár egy kezelést követően is (3 cm-nél kisebb daganatméret esetén alkalmazva a terápiát). A medián komplett remisszió 58%-os<sup>26</sup>.

Bólusban intravénásan adott bleomycinnel, vagy lokális cisplatinnal alkalmazható, melyet követően a tumorba helyezett elektródákon leadott elektromos impulzus hatására a tumor sejtek permeabilitását növelve a (bleomycin esetén 8000-szeresére, cisplatin esetén 80-szorosára) citosztatikum daganatsejtbe való penetrációja és ezáltal a citotoxicitása fokozható. A bleomycint bólusban 15 IU/m<sup>2</sup> dózisban alkalmazzuk. A tumor típusától, elhelyezkedésétől függően különféle elektródák közül választhatunk.

A különböző szövettani típusú kután és subkután áttétek mind kuratív, mind palliatív ellátásában az elektrokemoterápia eredményes terapiás modalitásnak bizonyult. A sok esetben hatékonynak bizonyult új, innovatív terapiák mellett észlelhető lokális-/oligoprogresszió esetén kellemetlen, az életminőséget kedvezőtlenül érintő panaszok esetén (fájdalom, vérzés, kifelégyesedés) alkalmazott ECT kezelés a lokális tumor kontrollt biztosítja.

### **3.1.6 A melanoma sugárterápiája**

A melanomát sugárbiológiai szempontból a besugárzást követő magas túlélő sejt arány, a genetikai károsodások hatékony kijavítási képessége és az alacsony  $\alpha/\beta$  érték jellemzi, vagyis

besugárzásra későn reagáló szövettípus. Mindezek alapján az eddigi feltételezések szerint az alacsonyabb sugárérzékenységű daganatok közé tartozott. A tumorkontroll valószínűségét a leadott összdózis, a napi dózisfrakció nagysága, és a tumor mérete határozzák meg, ezért javasolt a lehetőség szerinti maximális összdózissal és nagy frakciódózissal történő úgynevezett hypofrakcionált kezelés.

### **3.1.6.1 Definitív célzatú sugárkezelés**

Elsődleges ellátásként kuratív célú sugárkezelés végezhető in situ melanoma esetén, amennyiben nem végezhető el a megfelelő biztonsági zónával történő kimetszés. Ilyenkor biopsziát követően kuratív dózisu sugárterápiát végzünk nagy biztonsági zónával, a tumorra jellemző radiális terjedés miatt. Felületi röntgen terápia megfelelőképpen ellátja a jellemzően 1-2 mm-es vastagságú tumort. A javasolt dózisok: 35x2 Gy, 23x2,5 Gy, 3 cm<sup>2</sup>-nél kisebb területre 5x7 Gy vagy rossz állapotú betegnél 4x8 Gy, ez esetben heti 1 kezeléssel.

Amennyiben egy invazív melanoma irrezekábilis, megfelelő állapotú betegnél indikálható a tumor definitív célú irradiációja a fenti dózisokkal, ezzel kisebb méretű tumorok esetében akár kuratív hatás is elérhető. A nyálkahártyáról kiinduló melanomák gyakran nehezen, nagy csonkolás árán műthetőek, ezért lokalizációtól függően meg lehet kísérelni teleterápiás-, intraoralis elektron vagy brachyterápiás kezelést moulage technikával vagy intersticiális tűzdeléssel. A kis esetszámra való tekintettel ezekre nincsenek egyértelmű ajánlások, és a prognózis lokális kontroll esetén is rossz. Az uveális melanoma ellátása a radioaktív ruténium plakkal történő brachyterápiával történik, 6,5 mm-nél vékonyabb és 16 mm-nél kisebb alapátmérőjű tumor esetén.

### **3.1.6.2 Posztoperatív sugárkezelés**

A lokális recidivák esélyének csökkentése céljából posztoperatív besugárzás indokolt a primer melanoma műtéti területére, amennyiben in situ melanoma esetében R1 vagy 5 mm alatti kimetszés történt és reexcízió nem végezhető, illetve invazív melanománál R1 kimetszés vagy a tumorvastagsághoz képest elégtelen biztonsági zóna esetén, ha reexcízió nem végezhető. Posztoperatív besugárzást indokló rizikófaktornak tekintjük ezen kívül a kifehélyesedett tumort, szatellita metasztázisok jelenlétét, recidív elváltozás kimetszését, illetve a nyálkahártyáról kiinduló melanomát. A nyirokrégiók blokkdisszekció utáni irradiációja magas rizikójú esetekben csökkenti a helyi kiújulás arányát, de nem növeli a relapszus mentes túlélést vagy a teljes túlélést, ezért az indikációt gondosan mérlegelni kell a várható mellékhatások

függvényében. Posztoperatív irradiáció szóba jön, ha makro-vagy mikroszkópos extrakapszuláris terjedés van jelen, ha az eltávolított nyirokcsomókból 1 vagy több pozitív a parotis régióban, 2 vagy több pozitív a nyaki vagy axilláris régióban, 3 vagy több pozitív az inguino-femoralis régióban. Hasonlóan, műtét utáni sugárkezelés indikációját jelenti, ha a nyaki vagy axilláris régióban 3 cm-nél nagyobb, illetve, ha inguino-femoralisan 4 cm-nél nagyobb méretű pozitív nyirokcsomó volt. Javasolt posztoperatív dózis primer tumorra 60-66 Gy 30-33 frakcióban, nyirokrégiókra 50-66 Gy 25-33 frakcióban. Mindkét indikációban szóba jön enyhén hypofrakcionált séma alkalmazása is: 48 Gy 20 frakcióban 4 hét alatt.

Céltérfogat primer tumornál a műtéti terület biztonsági zónával, nyirokrégió besugárzásnál az érintett nyirokrégió. Primer kután tumorok esetében röntgenterápiát vagy lineáris gyorsítón elektron besugárzást alkalmazunk. A sugárenergia megválasztása a mélységi terjedés függvényében történik, mélydózisgörbék illetve CT alapú tervezés alapján. A nyirokrégiók besugárzása lineáris gyorsítókön történik konformális besugárzástervezés alapján, ahol ma már rutinszerűen alkalmazható az inzentitásmodulált technika (IMRT) és annak ívterápiás változata (Rapidarc, VMAT) is.

### **3.1.6.3 Palliatív célú sugárterápia**

Inkurábilis metasztatikus esetekben hagyományosan palliatív irradiáció jön szóba. Ilyenkor jellemzően kisebb dózisokat alkalmazunk, rövid kezelési idő (1-2 hét) alatt. Legelterjedtebb sémák: 10x3 Gy vagy 5x4 Gy az áttétes daganatra, de csontáttétre fájdalomcsillapító céllal adható egyetlen alkalommal adott (1x8 Gy) besugárzás is. Multiplex agyi áttétek esetén a hagyományosan alkalmazott 10x3 Gy dózisu teljes agyi besugárzás (WBRT) rutinszerűen nem javasolt, de jó állapotú betegnél, amennyiben a betegség máshol nem progrediál, úgy mérlegelhető. Agyi metasztazektómia, megelőző SRS után, vagy korábbi teljes agyi besugárzást követően szükség esetén újabb SRS végezhető.

### **3.1.6.4 Sztereotaxiás sugárterápia**

A klasszikus megközelítésben a radiorezisztensnek tartott melanoma kezelésében a sugárterápia egyrészt a műtétilag eltávolított primer daganat helyének (ritkán, irrezekábilis daganatnál magának az elváltozásnak) felszínes technikákkal történő besugárzásában kap szerepet, másrészt a nyirokrégiók ellátásában, mely utóbbihoz konvencionális technikájú, nagyobb áthatoló képességű foton irradiációt alkalmazunk. A IV-es stádiumú, metasztatikus

melanoma rossz prognózisa az utóbbi években sokat javult, ellátása általában szisztémás kezeléssel alapszik, mely mellett a sugárterápia az áttétek palliatív kezeléseként alkalmazható.

Azonban az új szisztémás kezelések megjelenésével (Braf-MEK gátló célzott terápia, checkpoint-inhibitorok) mind a progressziómentes, mind a teljes túlélés terén javuló klinikai eredmények jelentkeznek, melyek miatt a szoliter-, vagy kevés (oligo) számú lézióval diagnosztizált betegek esetén a metasztázisok helyi, agresszív kezelése egyre nagyobb hangsúlyt kap. Ebben természetesen a sugárkezelés mellett a sebészi, és egyéb nem sebészi terápiák is alkalmazhatók, melyek együttesen jelentősen meg tudják hosszabbítani az első-, vagy akár többedvonalban alkalmazott terápiák hatékonyságát. Oligometasztázis alatt a legtöbbször 3-5, vagy annál kevesebb számú áttétet értenek, melyek lokális agresszív ellátása hosszabb, tartós remisszióhoz vezethet, és akár a teljes túlélést is javíthatja. Az oligometasztázisok szisztémás terápiával elért remissziója, vagy stabilitása utáni megjelenése az oligoprogresszió. Oligoprogresszióknak nevezzük azon állapotokat, amikor szisztémás gyógyszeres kezelés alatt álló, akár kiterjedt többszervi áttétes betegek esetében is csak néhány tumoros lokalizációban észlelhető növekedés. Ilyen eseteknél az áttétek lokális ablatív ellátása időnként arra is szolgál, hogy az adott szisztémás kezelést folytatni lehessen. Az oligometasztázisok leggyakoribb predilekciós helyei a központi idegrendszer, tüdő, nyirokcsomók, máj, csigolyák, szubkután szövetek.

A sztereotaxiás sugárterápia (SRT), vagy sugársebészet (SRS) nem újkeletű. Elve, hogy nagyszámú, különböző irányból adott, nagy áthatolóképeségű (foton) sugárnyalábot alkalmaznak, melyek egyenként gyenge dóziszrészesedéssel, de a metszéspontban összegződve, radikális, tumorroncóló hatást tudnak elindítani. Mindeközben a környező ép szövetek csak részdózist kapnak, így az eljárás okozta mellékhatások általánosságban véve enyhék (vagy nincsenek), a súlyos szövődmények kockázata pedig alacsony. Évtizedek óta alkalmazott eljárás az ún. Gamma Knife irradiáció, amely intracraniális áttétek kezelésére alkalmazható. A besugárzást nagyszámú apró, kobalt izotóp sugárforrás, míg a pontosságot a koponyacsonthoz erősített sztereotaxiás keret biztosította, utóbbi a tervezéshez készülő képalkotó elkészítésétől a tervezésen át, egészen a kezelés végéig biztosítja a célterület lokalizálását. Az extracraniális elhelyezkedésű áttétek ellátása hasonló pontossággal akkor vált lehetővé, mikor az ívterápiára képes lineáris gyorsítók (linear accelerator, LINAC) képvezérlése a beépített kúpos (cone-beam) CT-nek köszönhetően képessé vált a milliméteres felbontású lágyrész megjelenítésre. A legtöbbször 6MV energiájú foton nyalábokból felépülő dózis koncentráltságát, és az ép

szövetek védelmét szolgálja a soklamellás (multileaf) kollimátor és az intenzitás-modulált dózistervezés-kivitelezés.

Az 1990-es évek végén kifejlesztett, az 2010-es évekre világszerte elterjedt Cyberknife (kiberkés, CK) (Accuray Inc., Sunnyvale, CA), robotkaros besugárzót, célzottan a sztereotaxiás kezelések végzésére tervezték, mellyel folyamatos képvezérlés mellett valósítható meg mind a koponyán belüli, mind a test bármely területén elhelyezkedő célterület ellátása<sup>28,29</sup>. A korábban elérhető terápiás modalitásokhoz képest a CyberKnife technológia legfontosabb újdonsága, hogy a robotkarnak köszönhetően a tér minden irányában szabadon tud mozogni. Ez teszi lehetővé a kezelés alatti folyamatos légzőmozgás-követést (respiratory tracking) mellkasi, hasi elhelyezkedésű daganatok esetén. A CyberKnife nemcsak a besugárzás kezdetén, hanem teljes időtartama alatt alacsony dózisu röntgen (RTG) képalkotó rendszerrel vizsgálja a kezelendő célterület csontos struktúráit, vagy az előzetesen beültetett apró képvezérlő arany-markereket, és amennyiben bármilyen irányú elmozdulást észlel, azonnal korrigálja a sugárnyaláb irányát.

A sztereotaxiás sugárterápia egyszeri, nagy dózisban adott sugárkezelés, amire általában a sztereotaxiás sugársebészet (stereotactic radiosurgery, SRS) kifejezést használják. Sugárérzékenyebb szervekben és szervek közelében az ép szövetek védelmére az egyszeri sugársebészethez hasonló technikával, de több kisebb részletben (jellegzetesen 3-8 alkalom) elosztva lehet leadni a kezelést (a naponta leadott dózis így is messze meghaladja a hagyományosan alkalmazott 2 Gy-t), ezt nevezik fracionált sztereotaxiás sugárkezelésnek (stereotactic radiotherapy, SRT). Sztereotaxiás testbesugárzó terápiának (stereotactic body radiation therapy-nak SBRT), az extracraniális célterületre adott célzott sugárterápiát nevezzük. A sztereotaxiás sugárkezelés nagy előnye, hogy nem invazív, és a rövid eljárás miatt nagyszerűen programozható pl. a szisztémás kezelések szünetében. Hatékonyságának köszönhetően már a legmagasabb nemzetközi terápiás ajánlásokba is bekerült az SRT/SBRT a melanoma oligometasztatikus eseteinek ellátásában<sup>30</sup>.

### **3.1.6.5 Agyi áttétek SRS/SRT kezelése**

Tekintettel a melanoma magas agyi metasztatizáló hajlamára a klinikai követés elengedhetetlen része a rendszeres intracraniális képalkotók végzése, annak érdekében, hogy az áttétek minél korábban kerüljenek felismerésre. A műtéti eltávolítás (mely kombinálható posztoperatív sugárterápiával) elsősorban tünetképző, nagyméretű illetve szoliter, felszínesebben elhelyezkedő elváltozások esetén jön szóba. Ezen betegek szelektált, más áttétben nem szenvedő csoportjánál ez túlélési előnyt jelenthet<sup>31</sup>. Klinikai adatok alapján amennyiben

inoprábilis beteg agyi áttéteinek csupán palliatív célú teljes agyi besugárzása (WBRT) történik, a medián túlélésben mindössze 3,6-4,8 hónap várható<sup>32</sup>.

Sokat vitatott szempont a WBRT okozta késői neurokognitív deficit kérdése. Ennek kapcsán kettős problémáról beszélhetünk: egyrészt míg a 10x3 Gy teljes agyi besugárzás formájában leadható, még biztonságos legmagasabb dózisu kezelés biológiai effektív dózisa (BED10=39 Gy) messze elmarad az 1x20 Gy dózisu SRS kezeléstől (BED10=60 Gy), addig a WBRT természetesen sokkal nagyobb térfogatú egészséges szövetet érint, tulajdonképpen feleslegesen. Egy vizsgálatban, ami az agyi áttétek WBRT vs. SRS ellátását vizsgálta a kognitív funkció szempontjából jelentős előnyt találtak az SRS javára: a memória mérhető romlása 52 vs 24% százalékban jelentkezett<sup>33</sup>. Fentiek miatt egyre szélesebb körben elterjedt az a klinikai megközelítés, hogy oligometasztatik/oligoprogresszív agyi érintettségben amíg lehet, a góccok szelektív lokális ellátását részesítjük előnyben, akár metakron megjelenés esetén, több ülésben is. Történelmi okok miatt az agyi SRS területén a Gammakés SRS-sel áll rendelkezésre a legrégebbi tapasztalat. Az egyik legnagyobb betegszámú tanulmányban 333 betegnél összesen 1570 áttét kezelését elemezték, melynek eredményeként az elváltozások 94,3 %-ban lokális tumorkontrollt értek el<sup>34</sup>.

Lineáris gyorsítóval és Cyberknife-fal együttes és fracionált kezelések is végezhetők. A leggyakrabban alkalmazott dozírozás az 1x18-22 Gy, ill 3x10 Gy. Melanoma oligometasztázisainak célzott sugárkezelésével kimagasló, 72-100%-os 1 éves lokális tumorkontroll, és 8-10 hónapos teljes túlélés érhető el<sup>35-40</sup>. A melanoma-áttétek bevezésre való hajlama ismert jelenség. Bauer-Nilsen és munkatársai tanulmányukban arra mutattak rá, hogy ez a fenomén a klinikai eredményességet jelentősen rontja: a haemorrhagiás agyi metasztázisok lokális kontrollja SRS után 6 hónappal csak 43% volt, szemben a szolid elváltozásoknál tapasztalt 83%-kal<sup>41</sup>.

### **3.1.6.6 Extracraniális áttétek SBRT-je**

Miközben a melanoma agyi áttéteinek sztereotaxiás sugárkezeléssel kapcsolatos irodalma relatíve gazdag, addig extracraniális lokalizációkban jóval kevesebb publikáció található. A technika ilyen irányú alkalmazása összességében jó lokális eredményességgel jár. Az eljárás alkalmazható tüdő, máj, nyirokcsomó, csont és mellékvese metasztázisok kezelésére. A dozírozás azonban az intracraniálisan látottakhoz képest sokkal nagyobb variációt mutat az egyes lokalizációk, illetve munkacsoportok között. Ennek az egyik magyarázata, hogy az áttéteket tartalmazó szervek sugárérzékenysége különböző, illetve a célterület közvetlen

közelében elhelyezkedő magas sugárérzékenységgű védendő szervek (pl. gerincvelő, bél) korlátozzák a leadható dózist.

A sztereotaxiás sugárterápia egy olyan rendkívül ritka lokalizációban is felmerülhet, mint primer orrüregi-ormelléküregi melanoma. A speciális sugárterápiás technika alkalmazását elsősorban a leadható magasabb biológiai dózis és a hagyományos teleterápia számára nehezen megközelíthető anatómiai viszonyok (szem, látóidegek, központi idegrendszer közelsége) támasztják alá. A szakirodalomban jelenleg néhány betegre korlátozódó esetismertetések érhetőek el, kiváló lokális eredményességgel. Az alkalmazott dózisok 1x15 lineáris gyorsítóval, illetve 3x10 Gy, 5x7 Gy vagy közel 5x8 Gy CyberKnife-al<sup>42-44</sup>.

### **3.1.7 Modern szisztémás kezelések és sugárterápia kombinálása**

A szisztémás kezelésre adott terápiás válasz előrehaladott melanomában meglehetősen heterogén, nem mindig tartós, így szükség lehet kiegészítő terápiás modalitások alkalmazására, különösen oligoprogresszió esetén. A sztereotaxiás sugárkezelés egy ilyen, hatékony kiegészítő terápiának bizonyult az immun- és a célzott terápiával kezelt, áttétes melanomás betegek esetében.

A különböző tumorok számos menekülési mechanizmussal próbálják meg kijátszani az immunrendszer működését (ún: immune-escape). Ennek során csökken az antigénprezentáló sejtek expressziója, stimulálódik a gátló ligandok és citokinek termelődése, felszaporodnak a myeloid eredetű szuppresszor sejtek, ami együttesen immunszuppresszív hatást fejt ki<sup>45</sup>. Ennek következtében csökken az antigénprezentáció és az immunrendszer nem ismeri fel a fejlődő daganatsejteket. Az ionizáló sugárzás hatására azonban a tumorsejtek felszínén fokozódik MHC-I expresszió, ezáltal lehetővé teszi a hatékonyabb antigénprezentációt és növeli a tumorsejtek „láthatóságát” a citotoxikus T-sejtek számára. A közvetlen daganatellenes hatás mellett a sugárterápia aktiválja mind a veleszületett, mind a szerzett immunitást az interferon gének ciklikus GMP-AMP szintézis stimulátor (cyclic GMP-AMP synthase- Stimulator of Interferon Genes, cGAS-STING) jelátviteli útvonalon keresztül. A STING jelátviteli útvonal, mivel közvetlenül az I-es típusú interferonok termelődését segíti elő, kritikus szerepet játszik a daganatellenes immunitásban<sup>46-48</sup>. A sugárterápia és az immunterápia szinergizáló hatását, a STING jelátviteli útvonal aktiválásán, a tumor antigének felismerhetőségének növelésén és a tumor mikrokörnyezetének modulálásán keresztül fejt ki, ezáltal hatékonyan leplezi le a „rejtőző” tumorsejteket és „láthatóvá” teszi őket mind az adaptív, mind a veleszületett immunitás számára<sup>49</sup>.



Több tanulmány kimutatta a különböző checkpoint-inhibitorokkal együtt alkalmazott sztereotaxiás sugárkezelés eredményes hatását. Egy 2021-ben megjelent retrospektív tanulmány 44 vizsgálatból összesen 2498 melanomás beteg adatait vetette össze, melynek során azt állapították meg, hogy hosszabb teljes túlélést sikerült elérni azoknál a betegeknél, akik az immunterápia mellett kiegészítő sztereotaxiás sugárterápiában részesültek, a monoterápiával összehasonlítva. A kezelés mellett észlelt mellékhatások nem voltak szignifikánsan nagyobbak, mint monoterápia esetén<sup>50</sup>. Egy másik vizsgálatban 1104 IV-es stádiumú melanomás beteg adatait dolgozták fel, ahol multivariációs analízissel megállapították, hogy az immunterápia és a sztereotaxiás besugárzás együttesen jelentősen jobb teljes túlélést biztosított<sup>51</sup>. Ezek az eredmények kisebb betegszámú vizsgálatokban is megfigyelhetők. A heidelbergi egyetem munkatársai által készített retrospektív analízis (36 melanomás beteget vizsgáltak, akik 66 agyi metasztázisra kaptak sztereotaxiás sugárkezelést szisztémás checkpoint-inhibitor kezelés mellett) és a georgetown-i orvosi egyetemen végzett vizsgálat (87 melanomás beteg, 309 kezelt agyi metasztázissal) is arra a következtetésre jutott, hogy a kombinációban alkalmazott immun- és sztereotaxiás sugárterápia jelentősen javította a túlélési értékeket<sup>52,53</sup>.

Az Országos Onkológiai Intézetben mind a CyberKnife, mind a lineáris gyorsító alapú SRS/SBRT technika elérhető, alkalmazásuk mára a klinikai rutin része melanoma áttéteinek ellátásában.

## 4. Célkitűzések

Megkezdett szisztémás terápia mellett észlelt, oligoprogresszió miatt sztereotaxiával és elektrokemoterápiával kezelt betegeink túlélési adatainak és a kezelések mellékhatásprofiljának elemzése, különös tekintettel arra, hogy hány esetben tudtuk folytatni a már megkezdett és a többi lokalizációban hatékony szisztémás terápiát. Előzetes megfigyeléseink szerint a lokális terápiával kiegészített szisztémás kezeléssel a betegség kimenetele javítható.

1. Szisztémás terápia mellett sztereotaxiás sugárterápiával és sztereotaxiás sugársebészettel kezelt 30 betegünk túlélési adatai és a mellékhatások felmérése.
2. Elektrokemoterápiával kezelt 23 betegünk terápiás válaszána, lokális progressziómentes túlélésének és a mellékhatásokna a felmérése.

## 5. Sztereotaxiás irradiatio

### 5.1 Anyag és módszer

#### 5.1.1 Betegek

2018 január és 2020 októbere között az Országos Onkológiai Intézetben 30 metasztatikus melanomás beteg esetében oligoprogressziónál sztereotaxiás sugárkezelést vagy sugársebészetet alkalmaztunk kiegészítő terápiaként. A kezelésről minden esetben multidiszciplináris Onco-Team és központi idegrendszeri áttétképződés esetén Neuro-Oncoteam döntött. 22 betegünk SRS/SRT kezelést kapott, míg 8 beteg esetében SBRT kezelés történt. A kezelés indikációja volt az eredményes szisztémás terápia mellett csak néhány lokalizációban észlelt 3 progreddáló vagy újonnan megjelent áttét, a lokalizáció alkalmas legyen a sugárkezelésre, és hogy a beteg ECOG státusza ne legyen rosszabb, mint 2. A kezelés kontraindikációját jelentette a rossz ECOG státusz, agyi áttétek esetén a súlyos klinikai tüneteket okozó neurológiai státusz, valamint a gravis progresszió.

A medián követési idő 20 hónap volt. A vizsgált betegeket szisztémás terápiaként célzott, immun-, vagy kemoterápiával kezeltük.

(Etikai engedély: **ETT TUKEB: IV/1838-1/2021**)

#### 5.1.2 Beavatkozás

A kezelések CyberKnife Accuray® (*1.kép*) és újabb generációs LINAC (VitalBeam Varian®, TrueBeam Varian®) készülékeken történtek.

##### 5.1.2.1 CyberKnife

Intézetünkben valamennyi agyi célzott sugárkezelés CyberKnife készüléken történt.

Kisebb agyi áttétek esetén jellemzően egyfrakciós kezeléseket adtunk (1x18-20 Gy) Amennyiben az agyi metasztázis 3 cm feletti, vagy az agytörzset, chiasma opticumot nagyon megközelítette, úgy a kezelést frakcionáltan végeztük (3x8-10 Gy, vagy 5x5-8 Gy formájában).

Extracraniális áttétek esetén elsődlegesen szintén rendszerint a CyberKnife-ot alkalmaztuk.

Lágyrészben elhelyezkedő áttéteknél (máj, tüdő) a röntgen számára jól látható apró arany jelölést (markert) alkalmaztunk. (Ezek a markerek a kezelést megelőzően, minimál-invazív beavatkozás keretében, ultrahang-, vagy CT vezérelten kerülnek beültetésre). Az alkalmazott eljárás nagy előnye, hogy az aranymarker követésével a légzőmozgás teljesen kompenzálható volt. Kisebb góccoknál nem, de 20 mm feletti tüdőáttétek esetén kivételesen arany marker

beültetés nélkül is sikerült alkalmazni a légzéskövető-technikát. A fizikus által végzett besugárzástervezéskor számítógépes tervezőrendszer segítségével történik az optimalizáció, így a betegre szabott kezelési paraméterek és a végleges, biztonságosan leadható legmagasabb dózis, és a legjobb dóziseloszlás meghatározása. Perifériás tüdőáttét esetén 3x18 Gy, 5x12 Gy adható, centrálisabb elhelyezkedés esetén 8x7,5 Gy-t választottunk, amely azonos fizikai összdózis ellenére alacsonyabb biológiai dózist jelent, így a szövődényveszély csökken, igaz, a tumorkontroll mértéke is. Májáttétre 3x15-18 Gy-t, gerinc vagy hasi nyirokesomó áttétre 5x7-8 Gy-t alkalmaztunk. A CyberKnife kezelések időtartama 20-40 percet vett igénybe.

### **5.1.2.2 LINAC**

A lineáris gyorsítók újabb generációs tagjai közül Intézetünkben jelenleg Varian Truebeam és Vitalbeam modelleken végeztünk SBRT sugárkezelést. Amennyiben az aranymarker behelyezés potenciális szövődényei (vérzésveszély, bélperforáció, pneumothorax) túl magasak voltak, olyankor a teljesen non-invazív megközelítés érdekében a LINAC-alapú technikát részesítettük előnyben, melynek 3D-s CT képvezérlése a lágyrészek pontos lokalizációját tette lehetővé. Felépítéséből adódóan a légzőmozgás követése helyett, annak előzetesen kimért mozgási tartományában, megnövelt biztonsági zónában történt a sugárkezelés. A légzőmozgás csökkentésére azonban májáttétek és alsó lebenyi tüdőáttétek esetén reprodukálható nyomásértékű hasi kompressziós övet alkalmaztunk. A LINAC alapú SBRT kezelések átlagosan 8-12 percig tartottak.

### **5.1.2.3 Szisztémás terápia sugárkezelés mellett**

A sugárkezelés mellett adott szisztémás terápiák közül a célzott terápia esetében a gyógyszer szedését egy-egy nappal a kezelést megelőzően és azt követően függesztettük fel, míg az immunterápia és a kemoterápia esetén nem volt szükség a terápia megszakítására.



*1. kép: CyberKnife készülék az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Központjában*

### **5.1.3 Utánkövetés**

A radiológiai utánkövetés teljes test CT vizsgálattal történt, a kezelés kezdetén és azt követően három havonta. Agyi áttétek esetén a vizsgálatokat koponya MRI-vel egészítettük ki. A CT és MRI felvételek a célzott- és kemoterápiával kezelt betegek esetében RECIST 1.1, az immunterápiával kezelt betegek esetében iRECIST szerint lettek értékelve a kezelést követő 12 héten, majd immunterápiával kezelt betegeinknél megerősítő képalkotó vizsgálat készült a 16-20. héten. A szisztémás terápia és a radioterápia következtében fellépő mellékhatásokat CTCAE 5.0 alapján osztályoztuk.

### **5.1.4 Statisztikai analízis**

A PFS és az OS értékelése a Kaplan-Meier módszerrel és log-rank analízissel történt. A túlélési időket a szisztémás terápia kezdetétől számítottuk. A sugárterápia idejétől számítottuk a túlélési időket azon betegek esetében, akiket csak sugárterápiával kezeltünk (mindössze két beteg). Az eredményt szignifikánsnak tekintettük, amennyiben a p érték kisebb volt mint 0,05. Minden statisztikai elemzés a Statistica 13.4 programmal készült (TIBCO Software Palo Alto, CA United States).

## 5.2 Eredmények

A teljes betegszám 30 (100%) volt, a medián életkor pedig 60 év (megoszlás 26-75). Nemek megoszlása szerint 18 férfit (60%) és 12 nőt (40%) kezeltünk. A betegek általános állapota összességében jó volt, 20 beteg (66%) ECOG0, 8 beteg (27%) ECOG1 és csak 2 beteg (7%) státusza volt ECOG2. 22 beteg (73%) agyi áttétek miatt, 4 beteg (13%) pulmonális és 4 beteg (13%) egyéb belszervi áttétek miatt részesült sztereotaxiás sugárkezelésben, szisztémás terápia mellett. 19 esetben (63%) szoliter, míg 11 esetben (37%) multiplex áttéteket kezeltünk.

Az áttétek számának mediánja 4 volt (megoszlás 1-5), az áttétek méretének a mediánja pedig 1,25cm (megoszlás 1cm-4cm). A kezdeti LDH szint 18 beteg (60%) esetében normál tartományban (10-247 U/L), 10 esetben (33%) emelkedett és 2 betegnél (7%) ismeretlen volt. 20 beteg (67%) egy alkalommal, 10 beteg (33%) kettő vagy több sugárterápiás kezelést kapott. 18 betegnél (60%) egy frakcióban, 12 betegnél (40%) pedig több frakcióban adtuk le a szükséges sugárdózist. 22 beteg (73%) CyberKnife készüléken, 6 beteg (20%) VitalBeam2 és 2 beteg (7%) TruBeam készüléken volt kezelve (6. táblázat).

Paraméterek	No (%)
<b>Teljes betegszám</b>	30 (100%)
<b>Életkor (évek)</b> median (range)	60 (26-75)
<b>Nem</b> férfi nő	18 (60%) 12 (40%)
<b>ECOG státusz</b> 0 1 2	20 (66%) 8 (27%) 2 (7%)
<b>M stádium</b> (AJCC 8th Edition) M1B M1C M1D	4 (13%) 4 (13%) 22 (74%)
<b>LDH szint</b> Normal tartományban Emelkedett Ismeretlen	18 (60%) 10 (33%) 2 (7%)
<b>Metasztázisok lokalizációja</b> központi idegrendszer tüdő epipharynx retrobulbaris régió vese mellékvese	22 (73%) 4 (13%) 1 (3%) 1 (3%) 1 (3%) 1 (3%)

<b>Áttétek száma</b>	
Szoliter	19
Multiplex	11
Median (range)	4 (1-5)
<b>Az áttétek mérete (cm)</b>	
median (range)	1,25cm (1cm-4cm)
<b>SRT-k száma</b>	
1	20 (67%)
2 vagy több	10 (33%)
<b>SRT típusa</b>	
Single-fraction SRS	18 (60%)
Fractionated SRT	12 (40%)
<b>Dózisok</b>	
<b>SRS</b>	18 (60%)
3x20 Gy	1 (3%)
1x18 Gy	13 (43%)
1x17 Gy	3 (10%)
1x16 Gy	2 (7%)
<b>Frakcionált SRT</b>	12 (40%)
8x6,5 Gy	1 (3%)
5x12 Gy	1 (3%)
5x11 Gy	1 (3%)
5x9 Gy	1 (3%)
5x6 Gy	4 (13%)
5x5 Gy	2 (6%)
3x8 Gy	1 (3%)
<b>Sugárterápiás készülék</b>	
CyberKnife	22 (73%)
Varian Vitalbeam	6 (10%)
Varian Truebeam	2 (7%)

**6. táblázat:** Sztereotaxiával kezelt betegeink karakterisztikája

10 beteg (33%) esetében a sztereotaxiás besugárzás volt az első vonalban alkalmazandó terápia, ami után szisztémás terápiát kezdtünk, 20 betegnél (67%) pedig a már megkezdett szisztémás terápiát követően került sor a sugárkezelésre. Ezek közül 8 beteg (27%) célzott Braf-MEK gátló kezelést, 8 beteg (27%) checkpoint-inhibitor immunterápiát, 4 beteg (13%) pedig kemoterápiát kapott.

A sztereotaxiás sugárkezelést követően 16 beteg (53%) esetében tudtuk folytatni a már megkezdett szisztémás terápiát, 4 esetben (13%) nem került sor szisztémás terápia folytatására, és csak 3 esetben (10%) volt szükség terápia váltásra (7.táblázat).

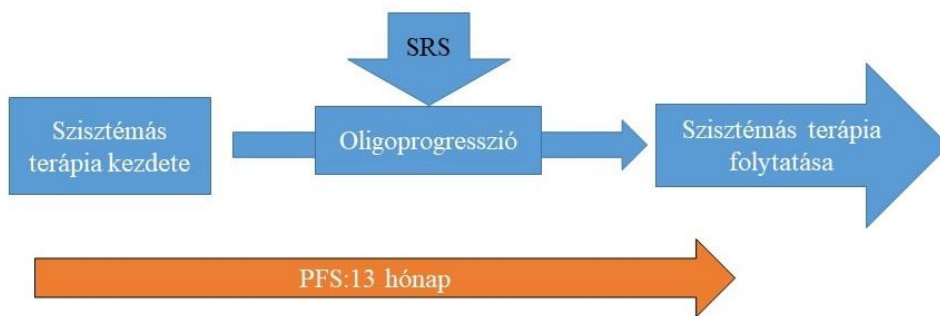
17 beteg (57%) kapott szisztémás terápiát a sugárkezelést megelőzően, 8 beteg (27%) kapott szimultán szisztémás és sugárterápiát, 3 betegnél (10%) a sugárkezelést követően nem volt

szükség a szisztémás terápia folytatására, 2 beteg (7%) pedig sem a sugárkezelést megelőzően, sem azután nem szorult szisztémás terápiára (1. ábra).

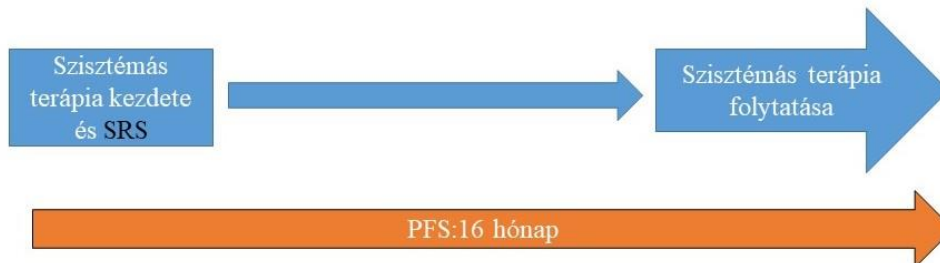
<b>Paraméterek</b>	<b>No (%)</b>
<b>Teljes betegszám</b>	30 (100%)
<b>Kezelést megelőző szisztémás terápia</b>	
Célzott terápia (Braf-MEK inhibitor)	8 (27%)
Immunterápia (PD-1, CTLA-4 gátló, kombinált immunterápia)	8 (27%)
Kemoterápia	4 (13%)
Nem kapott szisztémás terápiát a sugárkezelés előtt	10 (33%)
<b>Szisztémás terápia a sugárkezelést követően</b>	
Ugyanaz maradt	16 (53%)
Terápiaváltás történt	3 (10%)
Nem kapott szisztémás kezelést a sugárterápiát követően	4 (13%)
Szisztémás terápia bevezetése történt	7 (24%)

**7. táblázat:** Irradiáció melletti szisztémás kezelések





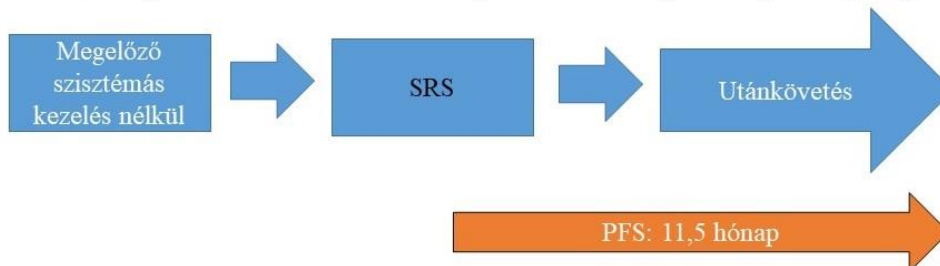
1.1 ábra Betegek, akik a sugárkezelést megelőzően sztémás terápiát kaptak. Betegszám: 17 (57%), 13 hónap medián PFS



1.2 ábra Betegek akik a sztémás terápiát és az SRS-t szimultán kapták. Betegszám: 8 (27%), 16 hónap medián PFS



1.3 ábra Betegek akik az SRS-t követően nem kaptak sztémás terápiát. Betegszám: 3 (10%), 9 hónap medián PFS

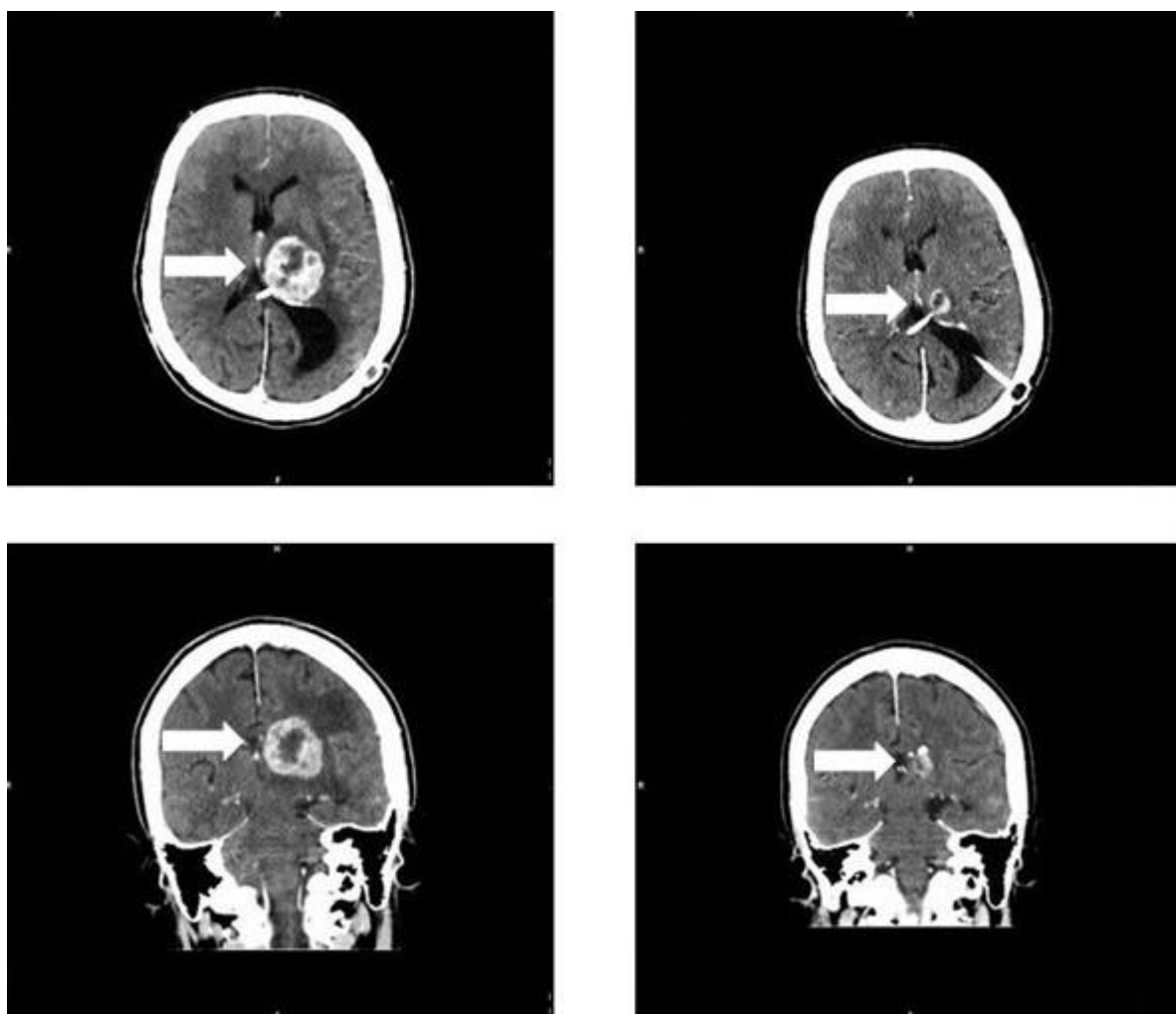


1.4 ábra Betegek akik csak SRS kezelést kaptak, sztémás terápia nélkül. Betegszám 2 (6%), 11,5 hónap medián PFS

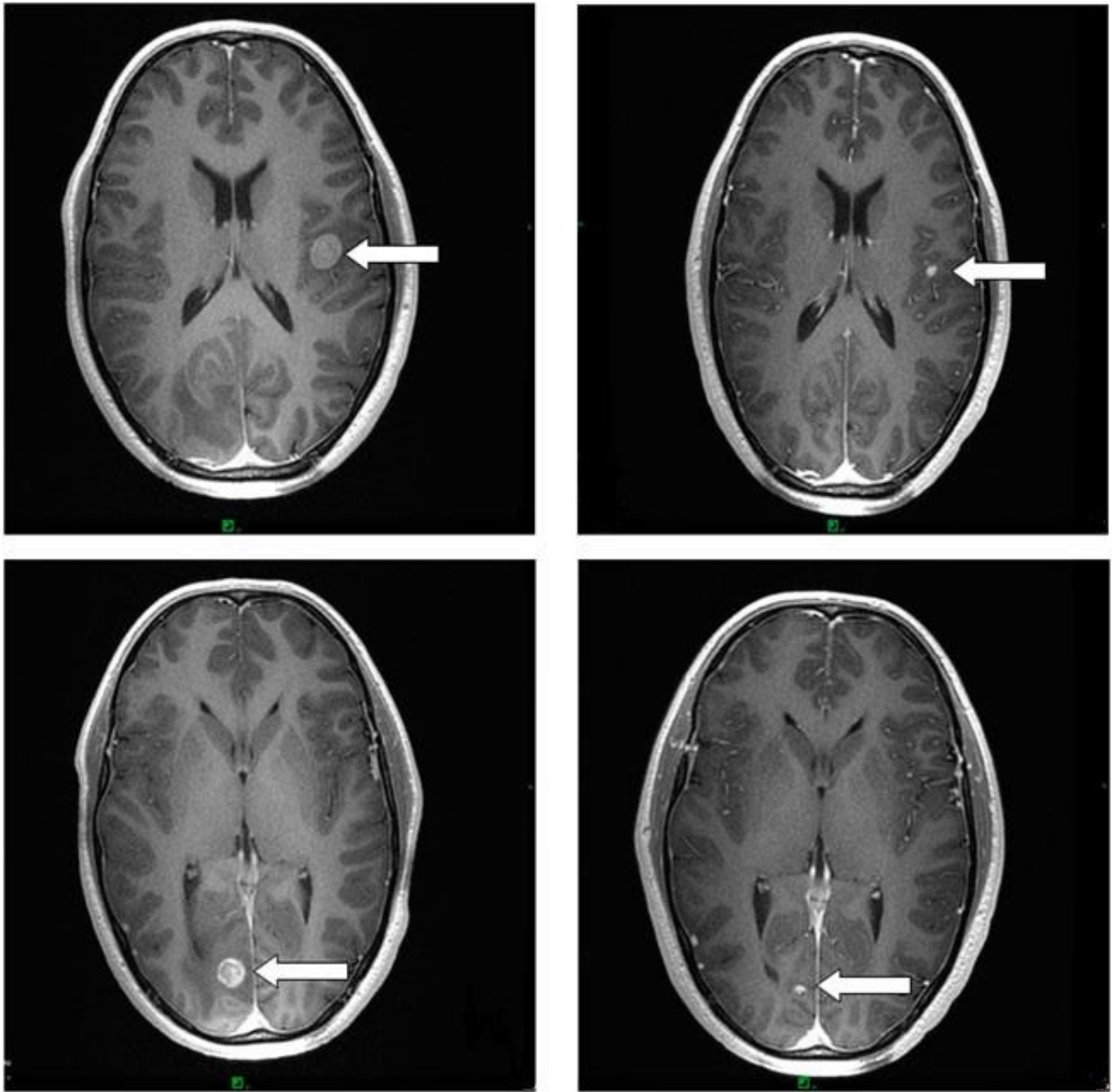
### 1. ábra: Betegcsoportok terápiás szekvencia szerint

A medián követési idő 20 hónap volt, 4 hónapos minimum követési idővel. A kezelt tumorok esetében lokális válasz kapcsán komplett remissziót 6 esetben (20%), részleges remissziót 14 esetben (47%) értünk el (2,3,4,5. kép). 3 betegnél (10%) stabil betegséget észleltünk és 7 betegnél (23%) a kezelt góccok progrediáltak. A sztémás betegséget tekintve 6 esetben (20%) komplett remissziót, 12 esetben (40%) részleges remissziót, 2 esetben (7%) stabil betegséget és 10 esetben (33%) progressziót találtunk.

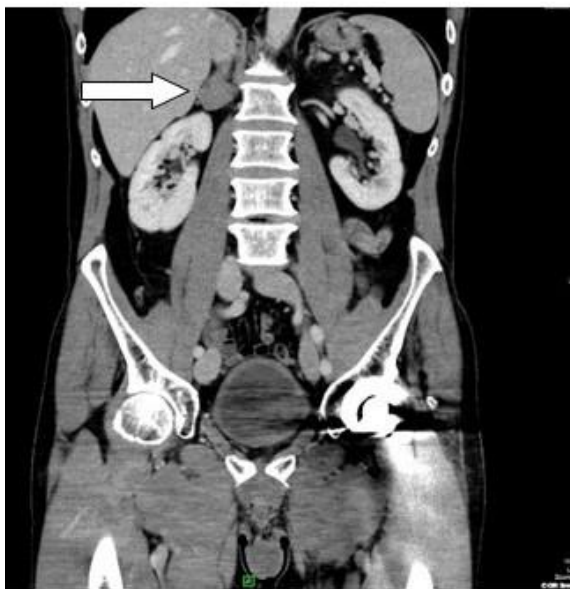
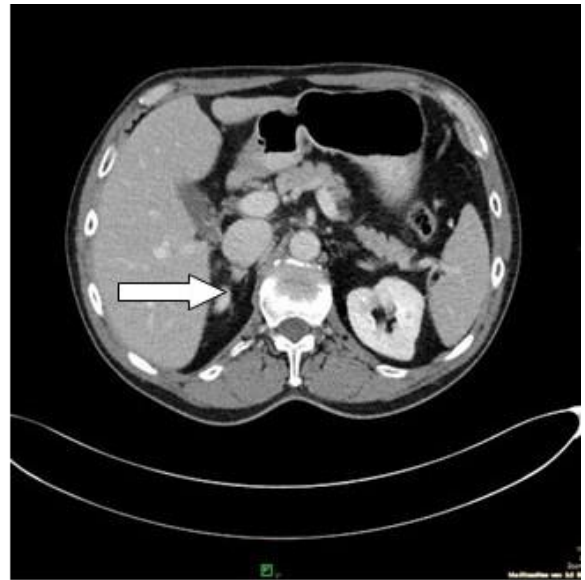
A vizsgálat lezárása idején (2020 október) 14 beteg (47%) továbbra is szisztémás kezelésben részesült, vagy obszerváltuk, 16 beteg (53%) pedig elhunyt. A medián PFS 12,5 hónap volt. Az egyes betegcsoportokra vonatkoztatva, 13 hónapos medián PFS-t észleltünk azoknál a betegeknél, akik a sugárkezelést megelőzően szisztémás terápiát kaptak és 16 hónapos medián PFS-t azoknál, akiknél egyszerre kezdődött a sztereotaxiás besugárzás és a szisztémás terápia. 9 hónapos medián PFS-e volt azoknak a betegeknél, akik a sugárkezelést követően nem kaptak szisztémás terápiát és 11,5 hónapos medián PFS-t észleltünk azoknál, akiknél az egyetlen terápia a sugárkezelés volt (1. ábra). A medián OS 20 hónap volt, a szisztémás terápia, vagy a sugárkezelés időpontjától számítva (ez utóbbi két beteget érintett, akik egyáltalán nem szorultak szisztémás kezelésre).



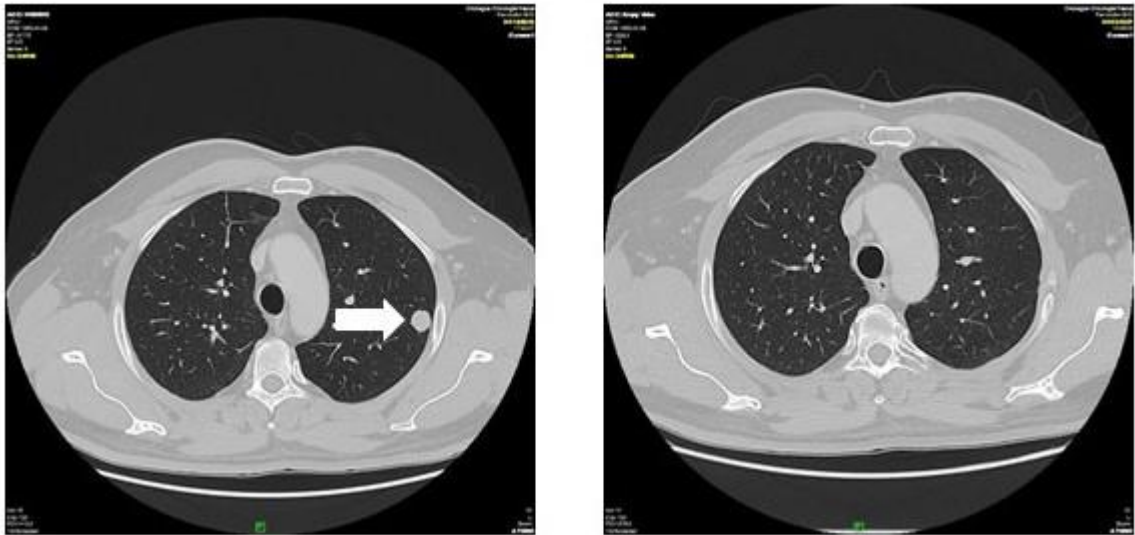
**2. kép:** Bal oldali törzsdüci metasztázis jelentős regressziója, 3 hónappal a sugársebészeti kezelést követően (Megjelent *Dermatology Times* 2020. 4. évfolyam 1. szám)



**3. kép:** Két agyi metasztázis komplett remissziója, hat hónappal a sugársebészeti kezelést követően. A beteg irradiatio mellett célzott kezelést kapott (Megjelent: Pathology and Oncology Research 2022.09.08.)

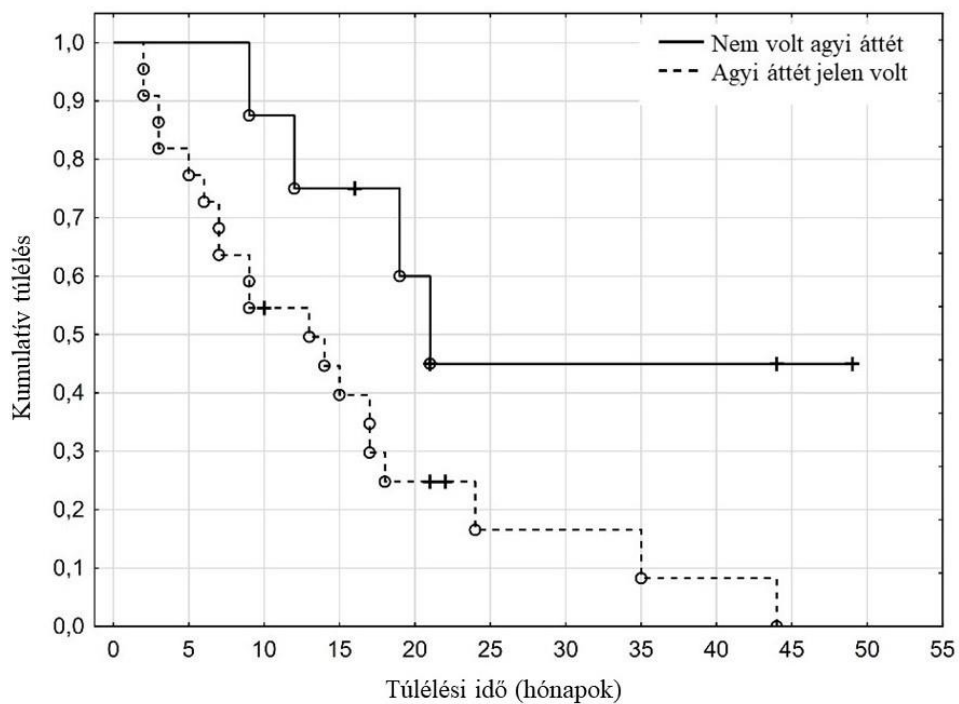


**4. kép:** Mellékvesei melanoma áttét részleges remissziója, hat hónappal a sztereotaxiás besugárzást követően. Az irradiatio mellett a beteg checkpoint-inhibitor kezelést kapott (Megjelent: Pathology and Oncology Research 2022.09.08.)

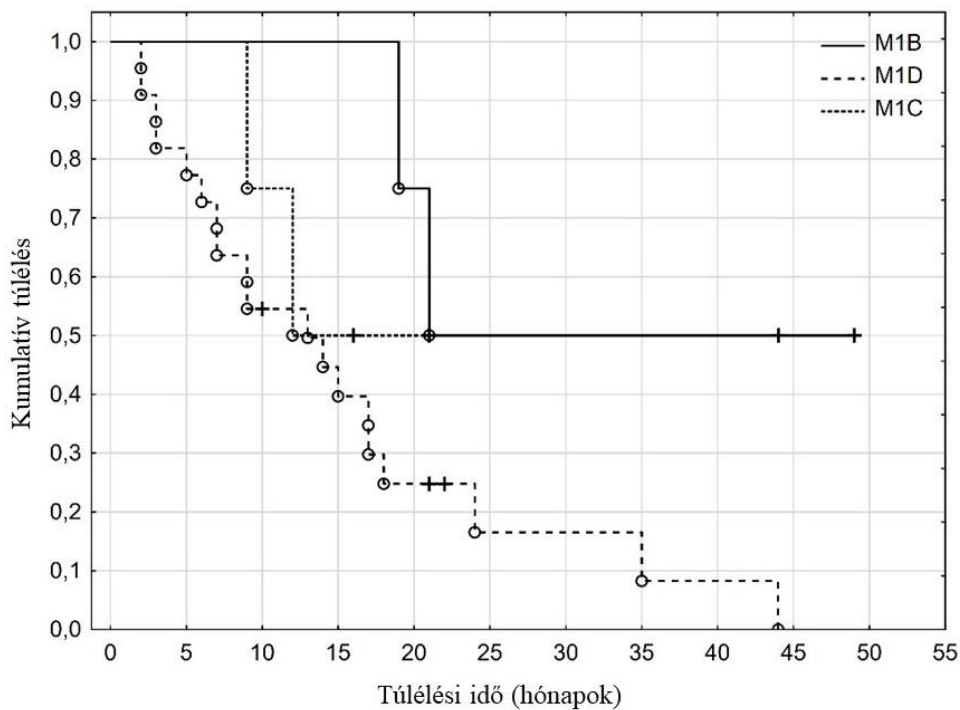


**5. kép:** Pulmonalis áttét teljes remissziója, öt évvel az irradiációt követően. A beteg szisztémás kezelést nem kapott (Forrás: Országos Onkológiai Intézet radiológiai képanyagából)

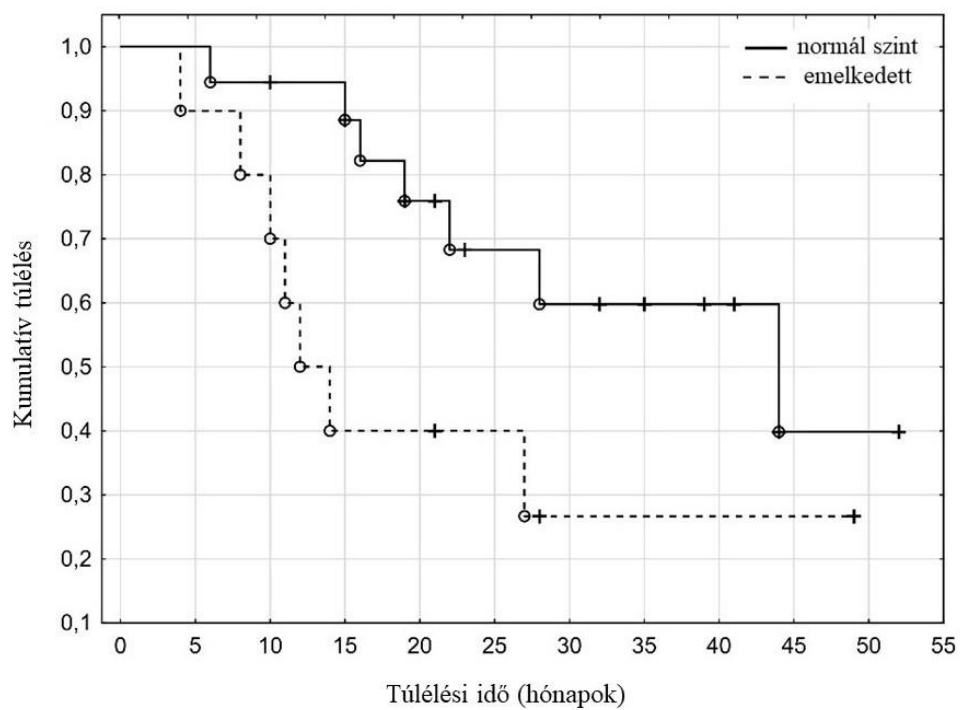
Vizsgálatunkban a Kaplan-Meier görbe alapján az agyi áttétek megléte ( $p=0,02$ ) szignifikánsan negatívan befolyásolta a PFS-t, az M stádium ( $p=0,084$ ) és a terápia kezdetén mért LDH szint ( $p=0,068$ ) nem volt szignifikáns a PFS és az OS tekintetében (2,3,4. ábra).



**2. ábra** PFS- agyi metasztázisok esetén ( $P=0,02$ ) (Megjelent Pathol. Oncol. Res., 08 September 2022)



3. ábra: PFS-M stádium ( $P=0,084$ ) (Megjelent Pathol. Oncol. Res., 08 September 2022)



4. ábra: OS – LDH szint ( $P=0,068$ ) (Megjelent Pathol. Oncol. Res., 08 September 2022)

Összesen 27 mellékhatást észleltünk, 16 beteg (53%) esetében. Ezek közül 9 beteg (30%) célzott kezelést, 3 beteg (10%) immunterápiát és 3 beteg (10%) kemoterápiát kapott, 1 beteg (3%) pedig nem kapott szisztémás terápiát a sztereotaxiás sugárkezelés mellett. A mellékhatások jelentős része az agyi áttétekhez volt köthető, úgymint a rosszullét, hányás, fejfájás, szédülés, aphasia és epilepsziás roham. A nem agyi áttétek kezeléséhez köthető mellékhatások között volt a köhögés, szemszárazság, izzadás, fájdalom, nyelőcső-irritáció és pneumonitis. Ezek közül mindegyik grade 1 fokozatú volt, a pneumonitis kivételével, ami grade 2 súlyosságú volt. A beteg nem számolt be tünetekről, a sugárterápia következtében kialakult pneumonitis CT vizsgálaton került leírásra. Egy hónapig tartó antibiotikummal kiegészített orális szteroidterápia mellett az észlelt elváltozások regrediáltak (8. táblázat).

<b>Terápiával összefüggésben kialakult mellékhatások</b>	<b>Grade 1 No (%)</b>	<b>Grade 2 No (%)</b>	<b>Grade 3 No (%)</b>
<b>Betegszám</b>	11 (37%)	4 (13%)	1 (3%)
<b>Központi idegrendszeri mellékhatások</b>	13 (43%)	6 (20%)	1 (3%)
Roszsullét vagy hányás	5 (17%)	1 (3%)	0
Afázia	1 (3%)	0	0
Szédülés	4 (13%)	2 (6%)	0
Fejfájás	3 (10%)	3 (10%)	0
Epilepsziás roham	0	0	1
<b>Nem központi idegrendszeri mellékhatások</b>	6	1	0
Szemszárazság	1 (3%)	0	0
Nyelőcső irritáció	1 (3%)	0	0
Köhögés	2 (6%)	0	0
A besugárzott szerv fájdalma	1 (3%)	0	0
Pneumonitis	0	1 (3%)	0
Izzadás	1 (3%)	0	0

**8. táblázat:** Irradiáció mellett észlelt mellékhatások



## 6. Elektrokemoterápia

### 6.1 Anyag és módszer

#### 6.1.1 Betegek

Vizsgálatunk 2016 és 2021 között 23 kután és szubkután metasztázisok miatt elektrokemoterápiás kezelésben részesült melanomás beteget foglal magába. Az ECT elvégzéséről is minden esetben multidiszciplináris Onco-Team döntött. A kezelés indikációja volt, hogy a kután, szubkután, in transit metasztázisok kiterjedése ne haladja meg a testfelület 15%-át, a kezelt gócok mérete multiplex gócok esetén kisebb legyen, mint 3 cm, a kezelés egy óra alatt kivitelezhető legyen; az alapbetegség egyéb manifesztumai kontrolláltak legyenek és az ECOG státusz ne legyen rosszabb, mint 2.

A kezelés relatív kontraindikációi az esetleges társbetegségekből következő aneszteziológiai relatív ellenjavallatok, a bleomycin tüdőtoxicitása miatt tüdőt érintő megbetegedések, korábban lezajlott pulmonalis embolia, pacemaker (amennyiben a törzsön, a szívhez közeli áttéteket kezelünk) és az alapbetegség gravis disseminatioja. Thromboemboliás anamnézis esetében szükséges volt a preventív célú antikoaguláció. A kezelés ismétlésének indikációja azokra a betegekre terjedt ki, akiknél az előző kezelés hatékony volt, viszont új léziók jelentek meg.

(Etikai engedély: **TUKEB-BMEÜ/385-1/2022/EKU**)

#### 6.1.2 Beavatkozás

A beavatkozásnál bleomycin intravénás adása történt (OGYÉI off-label engedély szükséges). A beavatkozásokat az IGEA CLINIPORATOR® készülék (6,7.kép) segítségével végeztük. Aneszteziológiai elővizsgálatokat követően a kezelés narkózisban történt. Először intravénásan bolusban (15mg/m<sup>2</sup> dózisével) kemoterápiás ágenst (bleomycin) adtunk be a betegnek 3-5 perc alatt, majd a csúskoncentráció elérését (kb. 8 perc) követően specifikus elektródákkal (P-30-8B; N-10,20,30-4B; N-10,20,30-HG) (6. kép) elektromos impulzust adtunk le a kezelni kívánt kután és szubkután elhelyezkedő tumorokra (8.kép). A sikeres kezeléshez szükséges elektromos impulzusok mennyisége betegenként eltérő volt. A kevésbé kiterjedt tumoros folyamatok esetén 10-20, a tumorokra és közvetlen környezetére leadott impulzus elegendő volt, azonban nagyobb daganat esetén szükség volt akár ennek a sokszorosára is. A leadott elektromos impulzusok feszültségét és áramerősségét a gép folyamatosan monitorozza és jelzi, így az operátor valós időben követheti, hogy a kezelt tumorokba leadott elektromos áram milyen



mértékben járta át a tumorszövetet, ebből pedig megállapítható, hogy a kezelni kívánt területre sikerült-e leadni a dózist, vagy újabb impulzust kell alkalmazni.



*6. kép: IGEA CLINIPORATOR® és az elektródák*



*7. kép: IGEA CLINIPORATOR az Országos Onkológiai Intézetben*

### **6.1.3 Utánkövetés**

Az ECT kezelést követően betegeink lokális kontrollja az első hónapban kéthetente, ezt követően havonta történt, emellett három havonta készült képalkotó vizsgálat (CT, MR) a kezelt terület és az egyéb lokalizációban lévő metasztázisok státuszfelmérése céljából. A kezelt képletek fotodokumentációját FotoFinder készülékkel végeztük. Az utánkövetés folyamatos, 3 havonta történt, 17 hónap medián követési idővel. A státuszfelmérés RECIST 1.1 rendszer szerint történt (6.1.3). A kezelés következtében fellépő mellékhatásokat CTCAE 5.0 alapján osztályoztuk.

### **6.1.4 Statisztikai analízis**

Egyszerű adatfeldolgozási módszereket, leíró statisztikát használtunk. A lokális terápiás választ RECIST 1.1 szerint, PR-ben, CR-ben, SD-ben vagy PD-ben értékeltük. A különböző kategóriákban az értékeket numerikusan és százalékosan adtuk meg.

## **6.2 Eredmények**

2016 és 2021 között 23 melanomás beteg, 10 férfi (43%) és 13 nő (57%) részesült elektrokemoterápiás kezelésben Intézetünkben. A medián életkor 74,5 év volt, (megoszlás: 33-90). A primer tumor 2 betegnél (9%) Clark III, 13 betegnél (56%) Clark IV, 6 betegnél (26%) Clark V szintű volt, a Breslow vastagság 1 betegnél (4%) volt 1-2 mm, között, 8 betegnél (35%) 2-4 mm között és 12 betegnél (52%) volt 4mm-nél vastagabb. 2 esetben (9%) nem volt információ a primer tumor szövettani tulajdonságairól. Szövettani altípus szerint a primer melanoma 1 esetben (4%) acrolentiginosus, 4 esetben (17%) superficialisan terjedő, 11 betegnél (48%) nodularis volt, 7 betegnél (31%) pedig nem volt meghatározva.

Betegeink a szisztémás betegséget tekintve 12 esetben (52%) M1a, 4 esetben (18%) M1b, 5 esetben (22%) M1c és 2 esetben (8%) M1d stádiumúak voltak.

13 esetben (57%) alsó végtagon, 5 esetben (22%) a fej-nyaki régióban, 4 esetben (17%) felső végtagon és 1 esetben (4%) a törzsön található kután és szubkután metasztázisokat kezeltünk. A metasztázisok medián mérete 1cm-es volt. A kezelt góccok számát tekintve 2 betegnél (8%) 1-5, 10 betegnél (44%) 5-10 és 11 beteg (48%) esetében pedig 10-nél több kután metastasiszt kezeltünk (9. táblázat).

16 beteg (70%) esetében egy kezelés elégségesnek bizonyult, azonban 6 beteg (26%) két, 1 beteg (4%) pedig három ECT kezelésben részesült. Az ECT kezelést megelőzően 7 beteg (30%)

kemoterápiát, 6 beteg (26%) immunterápiát, és 2 beteg (9%) célzott terápiát kapott. 8 beteg (35%) első vonalbeli kezelésként kapta az ECT-t.

<b>Paraméterek</b>	<b>No (%)</b>
<b>Teljes betegszám</b>	23 (100%)
Nem	
Férfi	10 (43%)
Nő	13 (57%)
Median életkor	74,5 év (megoszlás 33-90)
Clark szint (Primer tumor)	
Clark III	2 (9%)
Clark IV	13 (56%)
Clark V	6 (26%)
Nincs adat	2 (9%)
Breslow vastagság (Primer tu.)	
≤1mm	0
>1,0-2,0mm	1 (4%)
>2,0-4,0mm	8 (35%)
>4,0mm	12 (52%)
Nincs adat	2 (9%)
Szövetteni altípus (Primer tu.)	
Acrolentiginosus	1 (4%)
Superficialis	4 (17%)
Nodularis	11 (48%)
Nincs adat	7 (31%)
T kategória (Primer tu.)	
Tx	2 (8%)
T2a	1 (4%)
T3a	2 (8%)
T3b	5 (22%)
T4a	7 (31%)
T4b	6 (27%)
M stadium	
M1a	12 (52%)
M1b	4 (18%)
M1c	5 (22%)
M1d	2 (8%)
Kezelt tumorok mérete (medián: 1cm)	
<1cm	13 (57%)
1-2cm	6 (27%)
2-3cm	2 (8%)
>3cm	2 (8%)
Kezelt tumorok száma	
1-5	2 (8%)
5-10	10 (44%)
<10	11 (48%)

**9. táblázat:** A primer tumor jellemzői és a betegség stádiuma az ECT idején

23 ECT-vel kezelt betegünkönél 12 esetben (52%) komplett remissziót (CR), 6 esetben (26%) pedig részleges remissziót (PR) észleltünk (9,10. kép). 1 betegnél (4%) a kezelt gócok stationerek voltak (SD), 4 esetben (17%) pedig a kezelt gócok progrediáltak (PD). Az összegzett (CR+PR) válaszadási arány (ORR) 78% volt. A medián lokális PFS 9 hónap volt.

A beavatkozást követően 8 beteg (35%) esetében tudtuk folytatni a már korábban elkezdett és a többi daganatos lokációban hatékony szisztémás terápiát, 4 beteg (17%) esetében nem volt szükség további szisztémás terápiára, közülük ketten ezt megelőzően sem kaptak szisztémás kezelést. A medián OS 17 hónap volt. Terápiaváltásra 5 esetben (22%) került sor, ezek közül négy beteg esetében az ECT-vel kezelt gócok progrediáltak, míg egy betegünk esetében más lokalizációban észleltünk progressziót (10. táblázat). 8 beteg (35%) esetében volt szükség az ECT kezelés ismétlésére, ennek ideje változó volt, összességében 1-9 hónap közötti idő telt el két kezelés között.



**8. kép:** Kután metasztázisok kezelése (Megjelent: Orvosi Hetilap 2023.09.03)



**Kezelés előtt**



**RECIST 1.1 szerint PR a 8. héten**



**9. kép:** Részleges remisszió arcon lévő recidív melanoma ECT kezelését követő nyolcadik héten (Megjelent: Orvosi Hetilap 2023.09.03)

**Kezelés előtt**



**RECIST 1.1 szerinti remisszió a 12. héten**



**10. kép:** Csaknem komplett remisszió (minimális maradványtünetek, klinikailag tumor nem észlelhető) in-transit metasztázisok ECT kezelését követő tizenkettedik héten (Megjelent: Orvosi Hetilap 2023.09.03)

Paraméterek	No (%)
<b>Teljes betegszám</b>	30
Lokalizáció	
Alsó végtag	13 (57%)
Felső végtag	4 (17%)
Fej-nyaki régió	5 (22%)
Törzs	1 (4%)
ECT kezelések száma	
1	16 (70%)
2	6 (26%)
3	1 (4%)
Megelőző szisztémás terápia	
Szisztémás terápia nélkül	8 (35%)
Kemoterápia	7 (30%)
Immunterápia	6 (26%)
Célzott terápia	2 (9%)
Lokális terápiás válasz	
komplett remisszió (CR)	12 (52%)
részleges remisszió (PR)	6 (26%)
stabil betegség (SD)	1 (4%)
progresszív betegség (PD)	4 (17%)
Összegzett válaszarány	18 (78%)

**10. táblázat:** Az ECT kezelés jellemzői és a terápiás válasz

Az összes kezelt betegnél 8 esetben (35%) észleltük a kezelés mellékhatását, amik közül 5 betegnél (22%) jelentkezett a kezelt területen G1-es súlyosságú erythema és fájdalom, emellett 2 esetben (9%) észleltük a kezelt terület bakteriális felülfertőződését, 1 esetben (4%) pedig G3-as ödémás reakció lépett fel a kezelt góc környezetében. A kezelésnek szisztémás mellékhatását nem észleltük. A mellékhatások közül a bakteriális felülfertőzések esetében szisztémás antibiotikum terápiát indítottunk, az erythemas reakciókat semleges nyugtató kenőcsös kezeléssel, a kezelés következtében kialakult fájdalmat pedig orális nonsteroid gyógyszerekkel csillapítottuk. Az alkalmazott tüneti terápia mellett a betegek tünetei rövid idő alatt megszűntek. A mellékhatások összességében jól tolerálhatóak voltak, maradandó elváltozás nem lépett fel (11. táblázat). Az esetleges mellékhatások szempontjából is kiemelten fontos az ECT pontos indikációinak meghatározása, mivel egy kiterjedt tumoros folyamat felülfertőződése esetén, egy potenciális szepszikus állapot akár életet veszélyeztető is lehet.

Mellékhatások	No (%)
<b>Összes mellékhatás</b>	8 (35%)
erythema	2 (9%)
fájdalom	3 (13%)
felülfertőződés	2 (9%)
lokális oedema	1 (4%)

**11. táblázat:** ECT mellett fellépett mellékhatások

## 7. Megbeszélés

Az előrehaladott melanoma kezelése alapjaiban változott meg 2011 óta. Az új terápiás modalitások, mint az immun- és a célzott terápia szignifikánsan megnövelték a PFS-t és az OS-t metasztatikus melanomás betegek esetében. Azonban számos esetben a szisztémás terápiás modalitások önmagukban nem bizonyulnak elegendőnek. Oligoprogresszió esetén a szisztémás terápiákat lokális terápiás modalitásokkal lehet kiegészíteni, mint például a metastasectomia, SRT, SRS, ECT, RFTA. Az oligoprogresszió meghatározása eltérő a különféle neoplazmák esetében, de többnyire olyan klinikai állapotot értünk rajta, ahol csak mérsékelt – kevesebb mint három régiót érintő, kevés számú (1-2) metasztázis – progressziót észlelünk, egyébként szisztémás terápia mellett kontrollált betegség esetében. Ez a célzott-, vagy immunterápiával kezelt melanomás betegek körülbelül 4-10%-ánál figyelhető meg. Nagymértékben kapcsolódik a szerzett rezisztenciához, biológiailag különbözik a generalizált progressziótól, amelyet a már meglévő, vagy másodlagosan kialakult terápiás rezisztencia okoz. Ennek a sajátos tulajdonságnak köszönhetően az oligoprogresszív betegség lokális terápiákkal hatékonyan kezelhető, ezáltal a szerzett rezisztencia kontrollálható, így folytatható a már megkezdett és hatékony szisztémás terápia. Az agyi áttétképződés melanomában igen gyakori a többi malignus kórképhez képest, ez magyarázza, hogy a sztereotaxiával kezelt betegek közül 74%-ban intracraniális érintettség miatt volt szükség a sugársebészeti beavatkozásra, azonban gyakori az extracraniális áttétképződés is.

Számos retrospektív vizsgálat eredménye azt mutatja, hogy checkpoint-inhibitorokkal kezelt betegek esetében, akiknél progresszió alakult ki, eredményes volt a már megkezdett terápia folytatása. Ezzel szemben a célzott terápia ritkán folytatható, amennyiben az oligoprogresszió nem kerül lokálisan ellátásra. Bizonyos klinikai vizsgálatokban, mint például a COMBI-d (NCT01584648) és a COMBI-v (NCT01597908), a betegek többségét a célzott szisztémás terápia mellett lokális modalitásokkal is kezelték (sebészi, sugárterápia, kb 50% mind a két vizsgálatban)<sup>16</sup>.

Amíg a kiterjedt, jellemzően extrém fájdalmas csontáttétek és a multiplex cerebrális metasztázisok esetén többnyire csak palliatív terápia vagy teljes agyi besugárzás jön szóba, addig szoliter- vagy oligometasztázisok esetén teljes remissziót érhetünk el az áttétek sztereotaxiás sugárkezelésével. Vizsgálatunkban lokális CR státuszt észleltünk az agyi metasztázissal kezelt betegek 18%-ánál. Terápiás lehetőségeinket egyre javítja a modern sztereotaxiás gépek megjelenése, hiszen a célzottan leadott nagy dózisú kezelések sokkal nagyobb biológiai hatást tudnak kifejteni, mint a konvencionális sugárterápiás megoldások.

A Cyberknife (CK) robotkaros besugárzókészülék a beteg körül térben körbejárva nagyszámú, keskeny sugárnyalábot bocsát ki, melyek metszéspontjában van a roncsolni kívánt áttét. A kezelés milliméter alatti pontosságát a kezelés során végig alkalmazott kétirányú röntgen képvezérlés biztosítja (2D képpár). A képvezérlés célpontját agyi, vagy gerinc kezelés esetén a közeli csontos struktúrák képezik. A CyberKnife robotkaros besugárzó feje a beavatkozás teljes ideje alatt képes követni a légzőmozgásokból eredő legkisebb elmozdulást is. Ez aranymarker beültetés hiányában is kivitelezhető, amennyiben a góc RTG árnyéka élesen elkülönül a környező szövetektől (Xsight Lung követő algoritmus). Ezt az előszimulációk alkalmával kell megállapítani. Az agyi célzott CyberKnife készüléken történő kezelés egyik nagy előnye, hogy a korábban a lineáris gyorsítónál alkalmazott, csavarokkal felerősített (ún. invazív) fájdalmas koponyakeret elhagyható, mivel a fejet rögzítő, egyedileg formálható (ún. termoplasztikus) maszk mellett a folyamatos képvezérlés még a legkisebb elmozdulást is észleli és korigálja. Az újabb generációs LINAC gépek a beteg körül egy síkban körbeforogva képesek a dózist egy adott forgásközéppontra koncentrálni. Képvezérlésük 3D-s, azaz a tumor lokalizációjához jó felbontású CT képeket tudunk készíteni, a besugárzó egyszeri körülforogatásával. Legyen szó CyberKnife vagy lineáris gyorsító alapú sztereotaxiáról, a leadható dózist a góc mérete, valamint az áttétet tartalmazó szerv, és a közeli védendő szervek különböző mértékű sugárérzékenysége is befolyásolja.

Évtizedek óta ismert jelenség, amikor a klinikusok az eredetileg sugárterápiával kezelt léziótól távolabbi, nem irradiált lokalizációkban mutatnak ki daganatpusztulást. Ez az úgynevezett abszkopális hatás, aminek bár a pontos molekuláris okai jelenleg még nem ismertek, de a tapasztalatok alapján az immunrendszer fokozott aktiválódása nagymértékben szerepet játszik a kialakulásában<sup>54</sup>. Amennyiben ez igaznak bizonyul, úgy a sugárterápiával kombinált immunterápia hatékony megoldás lehet a különböző daganatsejtek immunrendszerrel elkerülő mechanizmusainak kivédéséhez, ezáltal meghosszabbítva a terápiás választ számos malignus kórképben, így metasztatikus melanomában is. Különböző preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az ionizáló sugárzás növeli a T-sejtek daganatellenes aktivitását.

Egy másik elmélet szerint a direkt antitumorális hatást kifejtő ionizáló sugárzás következtében a besugárzott léziókban elpusztult daganatsejtekből felszabaduló neoantigének aktiválhatják az abszkopális hatást<sup>55-57</sup>. Több esetbemutató és retrospektív vizsgálat eredménye is arra a következtetésre jutott, hogy a checkpoint-inhibitorok által fokozott immunrendszeri aktivitás és a párhuzamosan alkalmazott sztereotaxiás sugárterápia együttesen nagyobb eséllyel váltja ki az abszkopális hatást, ennek a szinergizáló hatásnak a következtében pedig jobb túlélési



értékeket biztosít IV-es stádiumú melanomás betegek esetében is<sup>58-61</sup>. Az elmúlt években bekövetkezett paradigmaváltás hatására még IV. stádiumú melanómában is mind gyakrabban alkalmazott eljárás a lokális ablatív sugárterápia, mellyel hosszan tartó tünet-, és progressziómentesség, ill. akár túlélési előny is elérhető, különösen az új, modern szisztémás kezelésekkel kombinálva. Nemzetközi ajánlások, és nemzetközi szakirodalom támasztja alá a sztereotaxiás sugárkezelés alkalmazását oligometasztitikus, jó állapotú betegeknél. Feltételezzük, hogy az absztopális hatás is közrejátszott az általunk észlelt jó eredményekhez, azonban a kis betegszám miatt ezt nem lehet egyértelműen kijelenteni.

A célzott, Braf-MEK gátló terápiákkal szimultán alkalmazott sugárkezelés azonban radioszenzitivizáló hatással bír, mivel a MAP/ERK szignál transzdukciós útvonal gátlása következtében a sejteket G1 fázisban tartja, ami a sejtciklus leginkább sugárérzékeny állapota. Ennek következtében csökken a dezoxiribonukleinsav (DNS) javítás, potenciálisan végzetes DNS károsodás és fokozott sugárterápia indukált apoptózis alakul ki<sup>62</sup>. A radioszenzitivizálás erősítheti a terápiás hatékonyságot, ugyanakkor súlyosabb mellékhatásokhoz vezethet. Több esetben írtak le pneumonitist<sup>63</sup>, bélperforációt, parenchymas szervi vérzéseket<sup>62</sup> és hemothoraxot<sup>64</sup> azokban az esetekben, amikor a sugárterápia és a Braf-MEK gátló kezelés szimultán történt. Egy retrospektív tanulmányban, 161 beteg közül a kezelt betegek egyharmadában észleltek súlyos akut radiodermatitist<sup>65</sup>. Ennek megfelelően a nemzetközi guideline-ok alapján, frakcionált sugárkezelésnél Braf-MEK gátlók esetében a sugárkezelés előtt és után egyaránt három napig fel kell függeszteni a gyógyszer szedését, míg sztereotaxiás sugársebészeti és sugárterápiás beavatkozásnál ez egy napra csökken<sup>62</sup>.

Vizsgálatunkban Kaplan-Meier módszer és a log-rank analízis statisztikailag szignifikanciát mutatott az agyi metasztázisok jelenléte és a PFS között, az emelkedett LDH szint és az M stádium nem volt szignifikáns. A melanoma szisztémás terápiáinak hatékonyságát vizsgáló különböző klinikai vizsgálatokban a medián PFS 6 és 12 hónap között volt. Az általunk vizsgált betegcsoportban a szisztémás kezelés megkezdésétől számítva, 12,5 hónap medián PFS-t és 20 hónapos medián OS-t értünk el, a folyamatos szisztémás terápia és az SRS/SRT kombinálásával.

Franceschini és munkatársai összesen 38 elváltozással 31 beteget kezeltek SBRT módszerrel, melyből 52 %-nál tüdőáttétek, a fennmaradóknál közel egyenlő arányban máj-, és nyirokcsomóáttétek álltak fenn. Tüdőáttétek esetén a leggyakrabban alkalmazott dózírozás a 4x12 Gy és a 8x7,5 Gy, májáttéteknél 3x25 Gy volt. Nyirokcsomóáttéteknél teljesen egyedi

dózisokat alkalmaztak a 3x18 Gy-től a 6x7,5 Gy-ig. A kezelés helyi kontroll-aránya kiemelkedő volt: 1 évnél 96,6%, ill. 2 évnél 82,8%. A medián teljes túlélés 10,6 hó, az 1 éves 41% volt<sup>66</sup>. A leadott dózisok megegyeznek az általunk alkalmazott sugárdózisokkal, azonban a vizsgálatunkban 20 hónapos medián teljes túlélést értünk el.

Egy másik vizsgálatban a hagyományos/hyofrakcionált (56 beteg) és az SBRT technikákat (68 beteg) hasonlították össze melanoma áttéteinek ellátásában. Az előbbi csoportban a medián dózis mindössze 30 Gy, az utóbbinál 50 Gy volt. Az 1 éves metasztázis-progresszió 17% volt (SBRT 6% vs. konvencionális 31%). Ezen túl, mind az 1 éves regionális (5% vs 29%,  $p<0,01$ ) mind a távoli progresszió (75% vs 89%,  $p<0,01$ ) tekintetében kedvezőbb volt az SBRT. A teljes betegcsoport medián túlélése 15,6 hónap volt<sup>67</sup>. A mi vizsgálatunkban a medián sugárdózis 18 Gy, a teljes betegcsoport medián túlélése 20 hónap volt.

Stinauer és munkatársai melanoma és vesesejtes carcinóma tüdő-, máj-, és csontáttéteinek SBRT kezelését végezték (30 beteg, 53 lézió). Az alkalmazott dózis-sémák a következők voltak: 40-50 Gy 5 frakcióban ( $n=23$ ) vagy 42-60 Gy 3 frakcióban ( $n=30$ ). A 18 hónapos lokális kontroll 88% -nak bizonyult. A különböző dozírozások összehasonlítására valamennyi kezelést az 1 frakcióban adott ekvivalens dózissra (SFED, single fraction equivalent dose) számították át. A magas dózisok alkalmazásának egyértelmű előnyét állapították meg. A 2 éves lokális tumorkontroll (LC) 100% volt a SFED  $\geq 45$  Gy csoportban, szemben 54% SFED  $< 45$  Gy betegeknél<sup>68</sup>.

Ratnayake és munkatársai egy I-es fázisú vizsgálat eredményeit tették közzé, amelyben a maximálisan tolerálható sugárdózist vizsgálták, immunterápiával kezelt áttétes melanomás betegek esetében. Vizsgálták még emellett az SRS/SRT időzítésének és dozírozásának hatását a szisztémás terápia hatékonyságára. 24 immunterápiával és sztereotaxiás sugárterápiával kezelt melanomás beteg adatait elemezték, esetükben a medián PFS 2,2 hónap, míg a medián OS 16,9 hónap volt, annak ellenére, hogy központi idegrendszeri áttétes betegeket nem vizsgáltak, valamint a betegek csak checkpoint-inhibitor kezelést kaptak. A sugárkezelést követően számos mellékhatást észleltek, ezért az SBRT dózisát 15Gy-ben maximalizálták. Arra a következtetésre jutottak, hogy a 10 Gy dózisú SBRT biztonsággal kombinálható checkpoint-inhibitorokkal<sup>69</sup>. Ezzel ellentétben, Intézetünkben az sztereotaxiás irradiáció maximális dózisa 20Gy volt, betegeink többsége ( $n=20$ , 67%) a szisztémás terápia mellett részesült sugárterápiában, valamint nem észleltünk súlyos mellékhatásokat a kezelést követően. Emellett a mi vizsgálatunkban checkpoint-inhibitorral kezelt betegek mellett célzott terápiával és

kemoterápiával kezelt betegek is voltak. Rui Feng és munkatársai 87 sztereotaxiás besugárzással kezelt áttétes melanomás beteg adatait elemezték, az ő esetükben a medián túlélés 6 hónap volt. Fontos megemlíteni, hogy bár rosszabbak voltak aza eredményeik, az ő esetükben az összes beteget központi idegrendszeri áttétek miatt kezelték, emellett hét betegnél egyéb lokalizációban is észleltek metasztázist<sup>53</sup>.

Eredményeinket a nem agyi metastasiok esetében tárgyaljuk, 8 betegünk ugyanis extracraniális metasztázisok miatt részesült sztereotaxiás sugárterápiában. Nyolc SBRT-vel kezelt betegünk közül 6 esetben (75%) észleltünk terápiás választ [CR: 2 esetben (25%); PR: 4 esetben (50%)] és csak két esetben progrediáló betegséget.

Az elektrokemoterápia melanómában sok esetben hozzájárul a szisztémás kezelés eredményeihez, hiszen a tumor gyakran ad kután-szubkután metasztázisokat.

Az ECT az első elektroporációs technikán alapuló tumorelles kezelés, egy úgynevezett “non-thermal tumor ablációs modalitás”, amit sikerrel lehet alkalmazni irrezekábilis primer, vagy kután/szubkután metasztázisok esetében, a daganat szövettani típusától függetlenül, monoterápiaként, vagy kiegészítve ezzel a szisztémás terápiákat.

A kezelést az 1980-as években végzett sikeres in vitro és állatokon végzett in vivo kísérleteket követően, Lluís M. Mir és munkatársai 1991-ben alkalmazták először különböző daganatok nem operábilis, bőrön és a bőr alatti szövetben kialakult áttéteinek lokális kezelésére<sup>24</sup>. Napjainkban az ECT kezelés a komplex onkológiai terápia egyik hatékony eszközévé vált. Létjogosultsága többek között abban áll, hogy a különböző szisztémás terápiák, (beleértve sokszor az innovatív célzott/immunterápiás kezeléseket is) nem kellően hatékonyak egy lokálisan invazív, tumorral infiltrált bőrterületen. Melanomás betegek - különösen az idős, Braf negatív, esetenként súlyos, nem ritkán autoimmun vagy egyéb társbetegségekben szenvedőknél, akiknek irrezekábilis, multiplex, többnyire végtagokon elhelyezkedő számos kután in-transit metasztázisuk van - az ECT-t követően, akár szisztémás terápia nélkül is jelentős terápiás választ és akár megnövekedett túlélést is elérhetünk. A különböző kután/szubkután metasztázisok jelentősen rontják a betegek életminőségét, így palliatív indikációban is használható terápiás modalitásként szolgálhat az ECT. A különböző kialakítású speciális elektródák segítségével az egyébként műtéti eltávolítás szempontjából nehezen hozzáférhető területek is kezelhetők.

A kezelés során, az elektródákkal leadott elektromos impulzus hatására a daganatos sejtek membránpermeabilitása megnő és áteresztővé válik a bejuttatott citotoxikus ágensek számára,

amik egyéb körülmények között nem, vagy csak csökkent mértékben lennének képesek bejutni a daganatsejtekbe. A tumorsejtek permeabilitásának fokozása lehetővé teszi az alkalmazott citosztatikum sejtmembránon való fokozott penetrációját, ezáltal közvetlenül kifejtve azok citotoxikus hatását. Emellett az elektrokemoterápia vaszkuláris, a tumor vérellátását csökkentő hatással is bír, mintegy 70 %-ban redukálhatja a metasztázis véráramlását, a tumorban kialakuló hypoxia, valamint az endotheliális sejtpusztulás következtében. Összességében mintegy 70%-ban csökkenti a tumor oxigenizáltságát, ami jelentősen hozzájárul a terápia hatásának növeléséhez, különösen a jól vaszkularizált daganatok esetén. Az elektromos impulzus következtében fellépő vazokonstriktív hatás ismert. Egyrészt megakadályozza a kemoterápiás ágens kijutását a kezelt területről, ezt hívjuk az úgynevezett “vascular lock”-nak, másrészt pedig a jól vaszkularizált tumoroknál erős anti-vaszkuláris hatást fejt ki, a tumort ellátó hajszálerek endotheliális sejtjeinek elpusztításával. Mindemellett a tumorsejtek pusztításával összhangban a helyi immunválasz is segítheti az elektrokemoterápia általános daganatellenes hatékonyságát.

A kemoterápiás szerek közül alkalmazható bólusban intravénásan adott bleomycin, vagy lokálisan adható cisplatin, melyet követően a tumorba helyezett elektródákon leadott elektromos impulzus hatására a tumorsejtek permeabilitását növelve a (bleomycin esetén 8000-szeresére, cisplatin esetén 80-szorosára) citosztatikum daganatsejtbe való penetrációja és ezáltal a citotoxicitása fokozható. A bleomycint bólusban 15 IU/m<sup>2</sup> dózisban alkalmazzuk. Kemoterápia nélkül végzett beavatkozás a Ca-elektroporáció, ahol lokálisan, közvetlenül a tumorszövetbe juttatják a CaCl oldatot, ezt követően történik az elektromos impulzus leadása.<sup>70</sup>A sok esetben hatékonyak bizonyult új, innovatív terápiaikkal szemben észlelhető kután/szubkután progresszió esetén, vagy az életminőséget kedvezőtlenül érintő panaszok miatt (fájdalom, vérzés, kifelélyesedés) alkalmazott ECT kezelés lokális tumorkontrollt biztosít és javítja a betegek életminőségét, utóbbival közvetetten is hozzájárulhat a betegek állapotának javulásához. Életminőségi kérdőíveket ugyan nem alkalmaztunk, de a részletes anamnézisérvétel és fizikális vizsgálat alapján megállapítható volt, hogy a betegek fájdalmai csökkentek, illetve a korábban kifelélyesedett, kötözést igénylő és a mindennapi életet nehezítő tumorok remissziója következtében javult az életminőség.

A beavatkozás abszolút kontraindikációját a terhesség, laktáció, illetve az alkalmazott citosztatikumokra való allergia, hyperszenzitivitási reakció képezi. A kezelés relatív kontraindikációi lehetnek a nagy tumorméret, az esetleges társbetegségekből következő aneszteziológiai kontraindikációk, vagy a bleomycin tüdőtoxicitása, korábban lezajlott

pulmonalis embolia, pacemaker, amennyiben a törzsön, a szívhez közeli áttéteket kezelünk, és a gravis disseminatio.

Az újabb kialakítású ECT gépek szinkronizálhatóak a szív ciklussal és egy R-hullám detektor segítségével az elektromos impulzusok leadása kizárólag az abszolút refrakter periódusban történik. Ez különösen lényeges a szívhez közel eső léziók kezelése során.

A kezelés ismételhető, biztonságos, vizsgálatunkban szövődményként ritkán lokális mellékhatásokat észleltünk. Egy vizsgálatban Kunte és munkatársai 13 Onkológiai Centrumban ECT terápiával kezelt (bleomycin citosztatikumot bolusban intravénásan vagy intralézionálisan alkalmazva), 151 metastatikus melanómában szenvedő beteg retrospektív adatait összegezve 394 kezelt léziónál 78%-os összegzett válaszarányt értek el (CR+PR), 58%-ban komplett remissziót. Az 1 éves túlélés 67%, a melanoma specifikus túlélés 74% volt ezen betegeknél. Az általuk észlelt válaszarányok megegyeznek az általunk is közölt eredményekkel<sup>26</sup>. ECT-vel kezelt betegeinknél 52%-ban értünk el komplett remissziót, 26%-ban parciális remissziót, 4%-ban stabil betegséget. Az összegzett válaszarány (CR+PR) 78% volt, a medián OS pedig 17 hónap.

Egyéb nemzetközi irodalmi adatok szerint mintegy 80%-os objektív tumorválasz érhető el a primer daganat szövettani típusától függetlenül. 60-70%-os komplett remissziós rátát írnak le akár egy kezelést követően is (3 cm-nél kisebb daganatméret esetén alkalmazva a terápiát). A medián komplett remisszió 58%-os volt. Súlyos, életet veszélyeztető mellékhatásokat nem észleltek, a vizsgálatban részt vett betegek jól tolerálták a kezelést, ez megegyezik a mi vizsgálatunk adataival<sup>26</sup>.

Az elektrokemoterápia immunterápiával (anti CTLA-4, anti-PD1) és célzott (Braf-MEK inhibitor) illetve kemoterápiával kombinálva is alkalmazható. Campana és munkatársai vizsgálták a pembrolizumab, (anti PD-1) terápia mellett alkalmazott elektrokemoterápia (ECT) hatékonyságát kután melanoma metasztázisok jelenlétekor. A lokális objektív tumor válaszarány (ORR) szignifikánsan jobbnak bizonyult az ECT+pembrolizumab karon, mint a monoterápiaként pembrolizumab kezelésben részesült betegeknél. Mind a lokális (86% vs 51%,  $p < 0,001$ ), mind a szisztémás (64% vs 39%,  $p = 0,034$ ) 1 éves progresszió-mentes ráta szignifikánsan jobbnak bizonyult a két terápia együttes alkalmazása esetén a pembrolizumab monoterápiához képest. Az 1 éves teljes túlélés ECT+pembrolizumab karon 88%, míg pembrolizumab karon 64% volt ( $p = 0,006$ ) retrospektív elemzéssel<sup>71,72</sup>.

Bár ezen eredmények prospektív megerősítést igényelnek, az ECT terápia innovatív terápiákkal való kombinációja szintén hatékony terápiás modalitás lehet a lokális tumorkontroll eléréséhez kután metasztázis jelenlétekor, metasztatikus melanomában. Betegeink közül 8 esetben (35%) tudtuk folytatni a már megkezdett szisztémás terápiát a kezelés mellett fellépő kután metasztatizáció mellett.

Eredményeink arra utalnak, hogy a melanoma szisztémás innovatív terápiája mellett a lokális kiegészítő kezelések, a sztereotaxiás irradiatio, a Magyarországon először alkalmazott CyberKnife kezelés és az elektrokemoterápia oligoprogresszió esetében javítják a betegek túlélését és életminőségét, hatékonyságuk és tolerálhatóságuk megfelel a szakirodalmi adatoknak.

## 8. Új megállapítások

1. Oligoprogresszió esetén sztereotaxiás irradiációval kiegészített szisztémás terápia mellett 12,5 hónap medián PFS-t és 20 hónapos medián OS-t értünk el, ami megfelel a nemzetközi szakirodalomban közölt adatoknak.
2. A CyberKnife készüléket, ami Magyarországon egyedül az Országos Onkológiai Intézetben elérhető, sikeresen alkalmaztuk a pontos sugárdózisok megállapítására melanoma áttétek ellátásánál, 18 Gy medián sugárdózis biztonságosnak bizonyult.
3. Melanoma extracraniális áttéteinek CyberKnife és más LINAC készülékeken történt sugárkezelésével kapcsolatos adatelemzést végeztünk hatékonyság és biztonságosság szempontjából tudomásunk szerint Magyarországon először. Nyolc SBRT-vel kezelt betegünk közül 75%-ban észleltünk terápiás választ.
4. Mintegy tíz éve elérhető innovatív terápiák birtokában elemeztük az elektrokemoterápia és a szisztémás kezelések hatékonyságát és biztonságosságát.
5. Megállapítottuk, hogy az innovatív terápiák mellett alkalmazott elektrokemoterápiás kezelés javítja a betegek életminőségét és fokozhatja az innovatív terápiák hatékonyságát, tolerálható mellékhatások mellett.

## 9. Irodalomjegyzék

1. Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2016;63:201-217. doi:10.1016/j.ejca.2016.05.005
2. Liskay G, Kiss Z, Gyulai R, et al. Changing Trends in Melanoma Incidence and Decreasing Melanoma Mortality in Hungary Between 2011 and 2019: A Nationwide Epidemiological Study. *Front Oncol*. 2020;10:612459. doi:10.3389/fonc.2020.612459
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
4. <http://stat.nrr.hu/>, Országos Onkológiai Intézet, Nemzeti Rákregiszter és Biostatistikai Központ, 2021.
5. <https://www.ksh.hu/>, Központi Statisztikai Hivatal, 2021.
6. Liskay, Gabriella (2023) Előrelépések melanomában. Doctor of the Hung. Acad. of Sci. thesis, Országos Onkológiai Intézet.
7. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-99. doi:10.3322/caac.21388
8. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981;47(1):207-214. doi:10.1002/1097-0142(19810101)47:1<207::aid-cncr2820470134>3.0.co;2-6
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2009;45(2):228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026
10. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):e143-e152. doi:10.1016/S1470-2045(17)30074-8
11. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med*. 2004;351(10):998-1012. doi:10.1056/NEJMra041245
12. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2507-2516. doi:10.1056/NEJMoal103782
13. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2012;380(9839):358-365. doi:10.1016/S0140-6736(12)60868-X
14. Manzano JL, Layos L, Bugés C, et al. Resistant mechanisms to BRAF inhibitors in melanoma. *Ann Transl Med*. 2016;4(12):237. doi:10.21037/atm.2016.06.07



15. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626-636. doi:10.1056/NEJMoa1904059
16. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2017;28(7):1631-1639. doi:10.1093/annonc/mdx176
17. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):603-615. doi:10.1016/S1470-2045(18)30142-6
18. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2020;38(33):3937-3946. doi:10.1200/JCO.20.00995
19. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2521-2532. doi:10.1056/NEJMoa1503093
20. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1480-1492. doi:10.1016/S1470-2045(18)30700-9
21. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2022;386(1):24-34. doi:10.1056/NEJMoa2109970
22. Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10240):1835-1844. doi:10.1016/S0140-6736(20)30934-X
23. Lee SM, Betticher DC, Thatcher N. Melanoma: chemotherapy. *Br Med Bull.* 1995;51(3):609-630. doi:10.1093/oxfordjournals.bmb.a072982
24. Mir LM, Belehradec M, Domenge C, et al. [Electrochemotherapy, a new antitumor treatment: first clinical trial]. *C R Acad Sci III.* 1991;313(13):613-618.
25. Campana LG, Testori A, Curatolo P, et al. Treatment efficacy with electrochemotherapy: A multi-institutional prospective observational study on 376 patients with superficial tumors. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2016;42(12):1914-1923. doi:10.1016/j.ejso.2016.06.399
26. Kunte C, Letulé V, Gehl J, et al. Electrochemotherapy in the treatment of metastatic malignant melanoma: a prospective cohort study by InspECT. *Br J Dermatol.* 2017;176(6):1475-1485. doi:10.1111/bjd.15340

27. Sersa G, Jarm T, Kotnik T, et al. Vascular disrupting action of electroporation and electrochemotherapy with bleomycin in murine sarcoma. *Br J Cancer*. 2008;98(2):388-398. doi:10.1038/sj.bjc.6604168
28. Gibbs IC. Frameless image-guided intracranial and extracranial radiosurgery using the Cyberknife robotic system. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. 2006;10(5):283-287. doi:10.1016/j.canrad.2006.05.013
29. Kilby W, Dooley JR, Kuduvalli G, Sayeh S, Maurer CR. The CyberKnife Robotic Radiosurgery System in 2010. *Technol Cancer Res Treat*. 2010;9(5):433-452. doi:10.1177/153303461000900502
30. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cutaneous\\_melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf).
31. Harrison BE, Johnson JL, Clough RW, Halperin EC. Selection of patients with melanoma brain metastases for aggressive treatment. *Am J Clin Oncol*. 2003;26(4):354-357. doi:10.1097/01.COC.0000020963.71379.FE
32. Fife KM, Colman MH, Stevens GN, et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004;22(7):1293-1300. doi:10.1200/JCO.2004.08.140
33. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(11):1037-1044. doi:10.1016/S1470-2045(09)70263-3
34. Liew DN, Kano H, Kondziolka D, et al. Outcome predictors of Gamma Knife surgery for melanoma brain metastases. Clinical article. *J Neurosurg*. 2011;114(3):769-779. doi:10.3171/2010.5.JNS1014
35. Lesueur P, Lequesne J, Barraux V, et al. Radiosurgery or hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases from radioresistant primaries (melanoma and renal cancer). *Radiat Oncol Lond Engl*. 2018;13(1):138. doi:10.1186/s13014-018-1083-1
36. Hara W, Tran P, Li G, et al. Cyberknife for brain metastases of malignant melanoma and renal cell carcinoma. *Neurosurgery*. 2009;64(2 Suppl):A26-32. doi:10.1227/01.NEU.0000339118.55334.EA
37. Christ SM, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases from malignant melanoma. *Surg Neurol Int*. 2015;6(Suppl 12):S355-365. doi:10.4103/2152-7806.163315
38. Rades D, Sehmisch L, Huttenlocher S, et al. Radiosurgery alone for 1-3 newly-diagnosed brain metastases from melanoma: impact of dose on treatment outcomes. *Anticancer Res*. 2014;34(9):5079-5082.
39. Kessel KA, Deichl A, Gempt J, et al. Outcomes after stereotactic radiosurgery of brain metastases in patients with malignant melanoma and validation of the melanoma molGPA. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2021;23(10):2020-2029. doi:10.1007/s12094-021-02607-8

40. Frakes JM, Figura NB, Ahmed KA, et al. Potential role for LINAC-based stereotactic radiosurgery for the treatment of 5 or more radioresistant melanoma brain metastases. *J Neurosurg.* 2015;123(5):1261-1267. doi:10.3171/2014.12.JNS141919
41. Bauer-Nilsen K, Trifiletti DM, Chatrath A, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases from malignant melanoma and the impact of hemorrhagic metastases. *J Neurooncol.* 2018;140(1):83-88. doi:10.1007/s11060-018-2933-2
42. Ozyigit G, Cengiz M, Yazici G, et al. Robotic stereotactic body radiotherapy in the treatment of sinonasal mucosal melanoma: report of four cases. *Head Neck.* 2013;35(3):E69-73. doi:10.1002/hed.21895
43. Bourgeois DJ, Singh AK. Single-fraction stereotactic body radiation therapy for sinonasal malignant melanoma. *Head Neck.* 2015;37(3):E34-37. doi:10.1002/hed.23788
44. Abe T, Ebara T, Miyaura K, et al. Malignant melanoma of the nasal cavity treated with stereotactic radiotherapy using CyberKnife: report of 2 cases. *Am J Otolaryngol.* 2015;36(2):306-309. doi:10.1016/j.amjoto.2014.11.010
45. Kalbasi A, June CH, Haas N, Vapiwala N. Radiation and immunotherapy: a synergistic combination. *J Clin Invest.* 2013;123(7):2756-2763. doi:10.1172/JCI69219
46. Jiang W, Chan CK, Weissman IL, Kim BYS, Hahn SM. Immune Priming of the Tumor Microenvironment by Radiation. *Trends Cancer.* 2016;2(11):638-645. doi:10.1016/j.trecan.2016.09.007
47. Sharma S, DeOliveira RB, Kalantari P, et al. Innate immune recognition of an AT-rich stem-loop DNA motif in the Plasmodium falciparum genome. *Immunity.* 2011;35(2):194-207. doi:10.1016/j.immuni.2011.05.016
48. Reits EA, Hodge JW, Herberts CA, et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy. *J Exp Med.* 2006;203(5):1259-1271. doi:10.1084/jem.20052494
49. Wang Y, Deng W, Li N, et al. Combining Immunotherapy and Radiotherapy for Cancer Treatment: Current Challenges and Future Directions. *Front Pharmacol.* 2018;9:185. doi:10.3389/fphar.2018.00185
50. Anvari A, Sasanpour P, Kheradmardi MR. Radiotherapy and Immunotherapy in Melanoma Brain Metastases. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2023;16(1):1-20. doi:10.1016/j.hemonc.2021.11.001
51. Gabani P, Fischer-Valuck BW, Johanns TM, et al. Stereotactic radiosurgery and immunotherapy in melanoma brain metastases: Patterns of care and treatment outcomes. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2018;128(2):266-273. doi:10.1016/j.radonc.2018.06.017
52. Liermann J, Winkler JK, Syed M, et al. Stereotactic Radiosurgery With Concurrent Immunotherapy in Melanoma Brain Metastases Is Feasible and Effective. *Front Oncol.* 2020;10:592796. doi:10.3389/fonc.2020.592796

53. Feng R, Oermann EK, Shrivastava R, et al. Stereotactic Radiosurgery for Melanoma Brain Metastases: A Comprehensive Clinical Case Series. *World Neurosurg.* 2017;100:297-304. doi:10.1016/j.wneu.2017.01.014
54. Trommer M, Yeo SY, Persigehl T, et al. Abscopal Effects in Radio-Immunotherapy-Response Analysis of Metastatic Cancer Patients With Progressive Disease Under Anti-PD-1 Immune Checkpoint Inhibition. *Front Pharmacol.* 2019;10:511. doi:10.3389/fphar.2019.00511
55. Liu Y, Dong Y, Kong L, Shi F, Zhu H, Yu J. Abscopal effect of radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol.* 2018;11(1):104. doi:10.1186/s13045-018-0647-8
56. Xing D, Siva S, Hanna GG. The Abscopal Effect of Stereotactic Radiotherapy and Immunotherapy: Fool's Gold or El Dorado? *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* 2019;31(7):432-443. doi:10.1016/j.clon.2019.04.006
57. Watanabe T, Firat E, Scholber J, et al. Deep abscopal response to radiotherapy and anti-PD-1 in an oligometastatic melanoma patient with unfavorable pretreatment immune signature. *Cancer Immunol Immunother CII.* 2020;69(9):1823-1832. doi:10.1007/s00262-020-02587-8
58. Grimaldi AM, Simeone E, Giannarelli D, et al. Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy. *Oncoimmunology.* 2014;3:e28780. doi:10.4161/onci.28780
59. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med.* 2012;366(10):925-931. doi:10.1056/NEJMoa1112824
60. Kodet O, Němejcova K, Strnadová K, et al. The Abscopal Effect in the Era of Checkpoint Inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):7204. doi:10.3390/ijms22137204
61. Dagoglu N, Karaman S, Caglar HB, Oral EN. Abscopal Effect of Radiotherapy in the Immunotherapy Era: Systematic Review of Reported Cases. *Cureus.* 2019;11(2):e4103. doi:10.7759/cureus.4103
62. Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB, Suneja G, Tarhini AA, Kirkwood JM. Avoiding Severe Toxicity From Combined BRAF Inhibitor and Radiation Treatment: Consensus Guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(2):632-646. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.01.038
63. Forschner A, Zips D, Schraml C, et al. Radiation recall dermatitis and radiation pneumonitis during treatment with vemurafenib. *Melanoma Res.* 2014;24(5):512-516. doi:10.1097/CMR.0000000000000078
64. Baroudjian B, Boussemart L, Routier E, et al. Dramatic response to radiotherapy combined with vemurafenib. Is vemurafenib a radiosensitizer? *Eur J Dermatol EJD.* 2014;24(2):265-267. doi:10.1684/ejd.2014.2300

65. Hecht M, Zimmer L, Loquai C, et al. Radiosensitization by BRAF inhibitor therapy-mechanism and frequency of toxicity in melanoma patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015;26(6):1238-1244. doi:10.1093/annonc/mdv139
66. Franceschini D, Franzese C, De Rose F, et al. Role of extra cranial stereotactic body radiation therapy in the management of Stage IV melanoma. *Br J Radiol*. 2017;90(1077):20170257. doi:10.1259/bjr.20170257
67. Youland RS, Blanchard ML, Dronca R, et al. Role of radiotherapy in extracranial metastatic malignant melanoma in the modern era. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2017;6:25-30. doi:10.1016/j.ctro.2017.09.002
68. Stinauer MA, Kavanagh BD, Schefter TE, et al. Stereotactic body radiation therapy for melanoma and renal cell carcinoma: impact of single fraction equivalent dose on local control. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2011;6:34. doi:10.1186/1748-717X-6-34
69. Ratnayake G, Reinwald S, Shackleton M, et al. Stereotactic Radiation Therapy Combined With Immunotherapy Against Metastatic Melanoma: Long-Term Results of a Phase 1 Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;108(1):150-156. doi:10.1016/j.ijrobp.2020.05.022
70. Ágoston D, Baltás E, Ócsai H, et al. Evaluation of Calcium Electroporation for the Treatment of Cutaneous Metastases: A Double Blinded Randomised Controlled Phase II Trial. *Cancers*. 2020;12(1):179. doi:10.3390/cancers12010179
71. Campana LG, Peric B, Mascherini M, et al. Combination of Pembrolizumab with Electrochemotherapy in Cutaneous Metastases from Melanoma: A Comparative Retrospective Study from the InspECT and Slovenian Cancer Registry. *Cancers*. 2021;13(17):4289. doi:10.3390/cancers13174289
72. Heppt MV, Eigentler TK, Kähler KC, et al. Immune checkpoint blockade with concurrent electrochemotherapy in advanced melanoma: a retrospective multicenter analysis. *Cancer Immunol Immunother CII*. 2016;65(8):951-959. doi:10.1007/s00262-016-1856-z

## 10. Köszönetnyilvánítás

Köszönetem és hálám szeretném kifejezeni témavezetőmnek Liszkay Gabriella Professor Asszonynak, aki lehetőséget adott rá, hogy mellette részt vegyek és tapasztalatot szerezzek a melanómában szenvedő betegek legkorszerűbb ellátásában az Országos Onkológiai Intézet Onkodermatológiai Osztályán. Köszönöm, hogy mindig ösztönzött és támogatott az osztályos munkában, a kutatásomban és a cikkek publikálásában. Köszönöm, hogy mindig számíthattam rá, és mindig bizalommal fordulhattam hozzá, amikor segítségre szorultam az osztályos és a tudományos munkámban egyaránt.

Köszönettel tartozom Polgár Csaba Professor Úrnak, hogy lehetőséget adott az általa vezetett Országos Onkológiai Intézetben kutatásaink, vizsgálataink megvalósulásához.

Köszönöm Kásler Miklós Miniszter Úrnak a támogatását.

Köszönettel tartozom Balatoni Tímea Főorvosnőnek, hogy mindig fordulhattam hozzá szakmai tanácsért.

Köszönöm Jánváry Levente Főorvos Úrnak a rengeteg segítséget, amit a sugárterápiás módszerek megismertetése kapcsán nyújtott.

Köszönöm Horváth Anikónak a kézirat szerkesztésében végzett lelkiismeretes munkáját.

Köszönöm Bíró Erzsébet Gyöngyvirág radiográfusnak a felhasznált radiológiai képanyag előkészítéséért.

Köszönöm Dr. Kenessey István Tanár Úrnak a statisztikai elemzésekben nyújtott számos segítségét.

Köszönettel tartozom az Országos Onkológiai Intézet Onkodermatológiai Osztályán, valamint Onkodermatológiai Szakambulanciáján dolgozó kollégáimnak, hogy önzetlenül segítettek Ph.D. dolgozatom létrejöttében.

Köszönöm Dr. Kis Erika Docens Asszonynak és a Szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika Elektrokemoterápiás munkacsoportjának a technikai segítséget.

Köszönettel tartozom a PTE ÁOK Doktori Iskola vezetőjének, Bogár Lajos Professor Úrnak és programvezetőmnek Kiss István Professor Úrnak a munkám befogadásáért, Kis-Gadóné Wenczler Mária Ph.D irodavezető asszonynak rengeteg segítségéért.

Köszönöm előbírálóimnak és opponenseimnek, hogy időt és fáradságot fordítottak dolgozatom értékelésére és javították annak színvonalát.

Végül, de nem utolsósorban köszönettel tartozom családomnak, páromnak Zsuzsinak, Édesapámnak, Édesanyámnak, Öcsémnek és Húgomnak, akik mindvégig mellettem álltak, segítettek és biztattak és akikre mindig számíthattam.

## 11. Publikációk jegyzéke

### 11.1 Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Kispál M, Jánváry LZ, Balatoni T, et al. The Role of Stereotactic Radiotherapy in the Management of Melanoma, A Retrospective Single Institute Preliminary Study of 30 Patients. *Pathol Oncol Res.* 2022;28:1610550. doi:10.3389/pore.2022.1610550  
**IF: 2,800**
2. Kispál MT, Czirbesz K, Baranyai F, Balatoni T, Liskay G. Elektrokemoterápia áttétes melanómában. *ORVOSI HETILAP.* 2023;164:1381-1386. doi:10.1556/650.2023.32849  
**IF: 0,600**
3. Kispál MT, Jánváry ZL, Böcs K, Liskay G. CyberKnife-kezelés melanómában egy eset kapcsán. *ONKOLÓGIA & HEMATOLÓGIA: AZ ONCOLOGY FOLYÓIRAT MAGYAR NYELVŰ KIADÁSA.* 2020;10:21-22.
4. Jánváry ZL, Kispál MT. CyberKnife és lineáris gyorsító alapú sztereotaxiás sugárkezelés alkalmazása melanómában. *MAGYAR ONKOLÓGIA.* 2022;66:127-133.

### 11.2 Egyéb közlemények

1. Balatoni T, Kispál MT, Madurka IE, Liskay G. Covid-19 és a melanóma. egy év tapasztalatai az Országos Onkológiai Intézetben. *MAGYAR ONKOLÓGIA.* 2022;66:141-145.
2. Baranyai F, Kispál MT, Vattay D, Balatoni T, Liskay G. A kután laphámrák anti-PD-1-kezelése. *ONKOLÓGIA & HEMATOLÓGIA: AZ ONCOLOGY FOLYÓIRAT MAGYAR NYELVŰ KIADÁSA.* 2022;12:164-166.
3. Czirbesz K, Baranyai F, Imrédi E, et al. BRAF-MEK gátló terápiával elért eredményeink 118 metasztatikus melanómában szenvedő betegnél az Országos Onkológiai Intézetben. Retrospektív analízis. *MAGYAR ONKOLÓGIA.* 2019;63:18-18.
4. Eikenes G, Liskay G, Balatoni T, et al. Therapeutic and Adverse Effect of Anti-PD1 Immunotherapy in Melanoma. A Retrospective, Single-Institute Study of 222 Patients. *CANCERS.* 2023;15. doi:10.3390/cancers15153966  
**IF:5,200**
5. Hunyadi K, Nádudvari N, Kispál MT, Balatoni T, Madurka IE, Liskay G. Súlyos Covid-19-fertőzés disszeminált melanómás betegnél, immunterápiát követően. *MAGYAR ONKOLÓGIA.* 2022;66:51-54.

**Kumulatív impakt faktor: 8,600**

### 11.3 Idézhető absztraktok

1. Balatoni T, Ambrus L, Kispál MT, et al. Kombinált immunterápia melanómában. hatásosság és biztonságosság vizsgálata a klinikai gyakorlatban. *MAGYAR ONKOLÓGIA.* 2023;67:10-10.
2. Baranyai F, Balatoni T, Czirbesz K, et al. BRAF-MEK gátló terápiák mellékhatásainak összehasonlítása 118 metasztatikus melanómában szenvedő betegnél az Országos Onkológiai Intézetben. *MAGYAR ONKOLÓGIA.* 2021;65:10-10.
3. Baranyai F, Czirbesz K, Pánczél G, et al. 9 éves túlélés metasztatikus melanómában. *BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE.* 2019;95:255-255.
4. Baranyai F, Farkas E, Czirbesz K, et al. Avelumab-immunterápiával kezelt betegeink. *MAGYAR ONKOLÓGIA.* 2019;63:11-11.

5. Baranyai F, Czirbesz K, Kispál MT, Kenessey I, Balatoni T, Liskay G. BRAF- és NRAS-mutáció primer melanómában. *MAGYAR ONKOLÓGIA*. 2022;66:247-247.
6. Baranyai F, Jánváry ZL, Nádudvari Nóra, Hunyadi K, Kispál MT, Liskay G. Melanoma célzott gyógyszeres kezelése mellett progrediáló agyi metasztázis lokális terápiája. *BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE*. 2021;97:308-308.
7. Baranyai F, Kispál MT, Czirbesz K, et al. BAP1-mutáció két melanómás esetben; szinkron kolangiocelluláris karcinóma és kromofób veserák. *MAGYAR ONKOLÓGIA*. 2023;67:12-12.
8. Baranyai F, Kispál MT, Liskay G. Cemiplimab immunotherapy in the treatment of locally advanced and metastatic squamous cell carcinoma. In: *18th EADO Congress*. ; 2022. <https://m2.mtmt.hu/api/publication/33644781>
9. Czirbesz K, Balatoni T, Baranyai F, et al. 225, BRAF-MEK gátló kezelésben részesült beteg túlélési adatainak elemzése a terápia alatt alkalmazott dózisredukciók függvényében. *MAGYAR ONKOLÓGIA*. 2023;67:17-18.
10. Danyi T, Balatoni T, Hunyadi K, et al. Aspergillosis, mint ritka szövődmény PD-1 gátló kezelés mellett. *BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE*. 2023;99:439-439.
11. Danyi T, Balatoni T, Pánczél G, et al. PD-1-gátló provokálta pityriasis rubra pilaris. *MAGYAR ONKOLÓGIA*. 2019;63:21-21.
12. Danyi T, Balatoni T, Pánczél G, et al. Túlélés melanómában az innovatív terápiák birtokában. *BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE*. 2019;95:251-251.
13. Danyi T, Liskay G, Balatoni T, et al. Anti-PD-1 terápia melanómában; 222 beteg paramétereinek retrospektív elemzése. *MAGYAR ONKOLÓGIA*. 2023;67:21-21.
14. Hegyi B, Csikó KG, Balatoni T, et al. A tumorsejtek HLA-expressziója és a T-sejtes infiltráció prediktív értéke PD-1-gátlóval kezelt metasztatikus melanómás betegekben. *MAGYAR ONKOLÓGIA*. 2023;67:31-31.
15. Kispál MT, Baranyai F, Czirbesz K, et al. BRAF-MEK inhibitor kezelés mellett kialakult láz differenciáldiagnózisa. *MAGYAR ONKOLÓGIA*. 2019;63:34-35.
16. Kispál MT, Baranyai F, Czirbesz K, Balatoni T, Liskay G. Elektrokemoterápiás kezelés metasztatikus melanómában. *MAGYAR ONKOLÓGIA*. 2022;66:250-250.
17. Kispál MT, Baranyai F, Kozéki Z, et al. Immunterápia mellett kialakult autoimmun opticus neuritis. *BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE*. 2023;99:443-443.
18. Kispál MT, Czirbesz K, Baranyai F, et al. Cutan és subcutan metastasisok elektrokemoterápiás ellátása két eset kapcsán. *BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE*. 2021;97:307-307.
19. Kispál MT, Czirbesz K, Baranyai F, Balatoni T, Liskay G. Elektrokemoterápia metasztatikus melanómában. *MAGYAR ONKOLÓGIA*. 2023;67:36-36.
20. Kispál MT, Jánváry ZL, Baranyai F, et al. CyberKnife-kezelés IV-es stádiumú melanómában. *MAGYAR ONKOLÓGIA*. 2019;63:35-35.
21. Kispál MT, Jánváry ZL, Baranyai F, et al. Sztereotaxiás sugárkezelés IV-es stádiumú melanómában. *MAGYAR ONKOLÓGIA*. 2021;65:30-30.
22. Kozéki Z, Kispál MT, Balatoni T, Czirbesz K, Liskay G. Anti-PD-1 terápia – mellékhatás és hatékonyság. *MAGYAR ONKOLÓGIA*. 2022;66:250-250.
23. Nádudvari N, Kispál MT, Balatoni T, Czirbesz K, Liskay G. PD-1-gátló immunterápia reindukciójával elért komplett remisszió bemutatása. *MAGYAR ONKOLÓGIA*. 2022;66:251-251.
24. Pánczél G, Czirbesz K, Imrédi E, et al. Nincsen rózsza tövis nélkül. *BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE*. 2019;95:254-255.
25. Vattay D, Balatoni T, Pánczél G, et al. Cemiplimabkezelés áttétes és lokálisan előrehaladott cutan laphámcarcinómában. *MAGYAR ONKOLÓGIA*. 2021;65:61-61.





# The Role of Stereotactic Radiotherapy in the Management of Melanoma, A Retrospective Single Institute Preliminary Study of 30 Patients

Mihály Kispál<sup>1\*</sup>, Levente Zsolt Jánváry<sup>2\*</sup>, Tímea Balatoni<sup>1</sup>, Stelczer Gábor<sup>2</sup>, Imre Fedorcsák<sup>3</sup>, Böcs Katalin<sup>4</sup>, István Kenessey<sup>5</sup> and Gabriella Liskay<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermato-Oncology, National Institute of Oncology, Budapest, Hungary, <sup>2</sup>Department of Radiotherapy Centre, National Institute of Oncology, Budapest, Hungary, <sup>3</sup>National Institute of Mental Health, Neurology and Neurosurgery, Budapest, Hungary, <sup>4</sup>Department of Radiology, National Institute of Oncology, Budapest, Hungary, <sup>5</sup>National Cancer Registry, National Institute of Oncology, Budapest, Hungary

Cutaneous melanoma is the third most common type of skin cancer in the world. The incidence of melanoma is increasing in most countries, however, mortality seems to be slowly decreasing. The treatment of advanced cutaneous melanoma changed radically since 2011. The new therapeutic modalities, such as immuno- and targeted therapies give a chance to successfully reach more prolonged progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients with metastatic melanoma. Despite the great therapeutic benefit, most patients eventually develop resistance to these therapies, and the disease will progress. In some cases oligoprogression develops. In those cases local therapy, such as stereotactic radiotherapy can make it possible to continue the previously applied effective medical treatment for the benefit of patients. In our study of a total of 30 patients—20 of them received pre-treatment with systemic medical therapy—received stereotactic radiotherapy using various systems, in the National Institute of Oncology, Hungary, Budapest. We managed to prolong the systemic therapy for 12.5 months median period with the assistance of CyberKnife technique. Therapy related adverse events were mostly tolerable with only 3% of Grade 3 toxicity. We concluded that stereotactic radiotherapy and stereotactic radiosurgery, are safe, and effective therapeutic modalities for regional tumor control in cases of oligoprogression.

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Aniko Maraz,  
University of Szeged, Hungary

### \*Correspondence:

Mihály Kispál  
kispal.mihaly90@gmail.com  
Levente Zsolt Jánváry  
janvary.levente@oncol.hu

Received: 25 April 2022

Accepted: 17 August 2022

Published: 08 September 2022

### Citation:

Kispál M, Jánváry LZ, Balatoni T, Gábor S, Fedorcsák I, Katalin B, Kenessey I and Liskay G (2022) The Role of Stereotactic Radiotherapy in the Management of Melanoma, A Retrospective Single Institute Preliminary Study of 30 Patients. *Pathol. Oncol. Res.* 28:1610550. doi: 10.3389/pore.2022.1610550

**Keywords:** skin cancer, stereotactic radiation therapy, targeted therapy, immunotherapy, melanoma

**Abbreviations:** CNS, central nervous system; CPI, checkpoint inhibitors; CR, complete response; CT, computer tomography; CTCAE, common terminology criteria for adverse events; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; iRECIST, immune response evaluation criteria in solid tumors; LDH, lactate dehydrogenase; LINAC, linear accelerator; MRI, magnetic resonance imaging; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PD, progressive disease; PFS, progression free survival; PR, partial response; RECIST, response evaluation criteria in solid tumors; RFTA, radiofrequency tumor ablation; SBRT, stereotactic body radiotherapy; SD, stable disease; SRS, stereotactic radiosurgery; SRT, stereotactic radiotherapy; WBRT, whole brain radiation therapy.

## INTRODUCTION

Cutaneous melanoma is the most lethal form of skin cancer. In 2020, 324,635 new melanoma cases were estimated worldwide (1). The incidence of melanoma is increasing in most countries: in the US, the number of new melanoma cases in 2021 exceeded those of 2020 by 5.8% (2). However, the mortality seems to be slowly decreasing, thanks to efficient secondary prevention, and to new therapeutic modalities since 2011 (3).

Cutaneous melanoma has a high potential to metastasize, brain metastases occur in 10%–40% of patients (4). The systemic therapy of advanced melanoma has been completely changed by having innovative therapies available (targeted BRAF-MEK inhibitors and immunotherapy with PD1/PD-L1 and CTLA-4 checkpoint inhibitors). We can reach rapid therapeutic effects with the use of targeted therapy and long-standing survival with checkpoint inhibitors (CPI) (5,6). In cases of minimal progression of the disease (progression is at a limited degree, meaning it affects less than three regions, and one or two metastases, while the systemic therapy controls the disease on all the other sites), when it is mostly controllable, the development of innovative technical tools of radiotherapy makes it possible to continue effective medical treatment. Synchronously given radiation and systemic therapy increases the incidence of serious adverse events. Side-effect profile is more favorable in simultaneous radiation therapy and immunotherapy (7). The aim of our retrospective single institute study was to (possessing innovative therapies) evaluate the effects and side-effects of stereotactic radiosurgery (SRS) and stereotactic radiotherapy (SRT).

## MATERIALS AND METHODS

### Patients

Between 2018 January and 2020 October, from our target population 30 melanoma patients were eligible for this analysis, >18 years old, with oligometastases, or oligoprogression present, received stereotactic radiotherapy, in the National Institute of Oncology, Budapest, Hungary. Patients with a median follow up of 20 months were included in this study. Therapeutic choices and indication of stereotactic radiotherapy were always based on the decision of a multi-disciplinary board, which included a dermatologist, histopathologist a radiation oncologist, a neurosurgeon, a radiologist, and a general surgeon. Systemic targeted, immuno-, and chemotherapy was permitted. At targeted therapies, the drug was suspended 1 day before the radiotherapy, and was continued 1 day after the treatment. In case of immunotherapies it was not necessary to suspend treatment.

### Targeted Radiotherapeutic Methods

The CyberKnife (Accuray Inc., Sunnyvale, CA, United States) is the state-of-the-art technology of radiotherapy, a compact linear accelerator with an integrated image guiding system. Usually, one session of radiotherapy with the CyberKnife system lasts 20–40 min long.

**TABLE 1** | Patient's characteristics.

Variables	No (%)
All patients	30 (100%)
Age (years)	
Median (range)	60 (26–75)
Gender	
Male	18 (60%)
Female	12 (40%)
ECOG performance status	
0	20 (66%)
1	8 (27%)
2	2 (7%)
M stage (AJCC 8th Edition)	
M1B	4 (13%)
M1C	4 (13%)
M1D	22 (74%)
LDH level	
Normal	18 (60%)
Elevated	10 (33%)
Unknown	2 (7%)
Localisation of metastases	No. patients
Brain	22 (73%)
Lungs	4 (13%)
Epipharyngeal region	1 (3%)
Retrolubar region	1 (3%)
Renal	1 (3%)
Adrenal gland	1 (3%)
Number of irradiated metastases	No. patients
Solitary (1)	19
Multiple (2 or more)	11
Median (range)	4 (1–5)
Size of metastases (cm)	
Median (range)	1.25 cm (1–4 cm)
Number of session of radiotherapy	No. patients
1	20 (67%)
2 or more	10 (33%)
Type of SRT	No. patients
Single-fraction SRS	18 (60%)
Fractionated SRT	12 (40%)
All radiation session no.	47 (100%)
Doses	
SRS	32 (68%)
3x20 Gy	1 (2%)
1x19 Gy	1 (2%)
1x18 Gy	16 (34%)
1x17 Gy	4 (9%)
1x16 Gy	8 (17%)
1x15 Gy	2 (4%)
Fractionated SRT	15 (32%)
8x7,5 Gy	1 (2%)
8x6,5 Gy	1 (2%)
5x12 Gy	1 (2%)
5x11 Gy	1 (2%)
5x9 Gy	1 (2%)
5x6 Gy	5 (10%)
5x5 Gy	2 (4%)
3x11 Gy	1 (2%)
3x8 Gy	1 (2%)
3x7 Gy	1 (2%)

Apart from CyberKnife, the radiotherapeutic treatments can be performed with other new generation systems.

LINAC-based systems (Truebeam, Vitalbeam, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, United States): Currently in our Institute

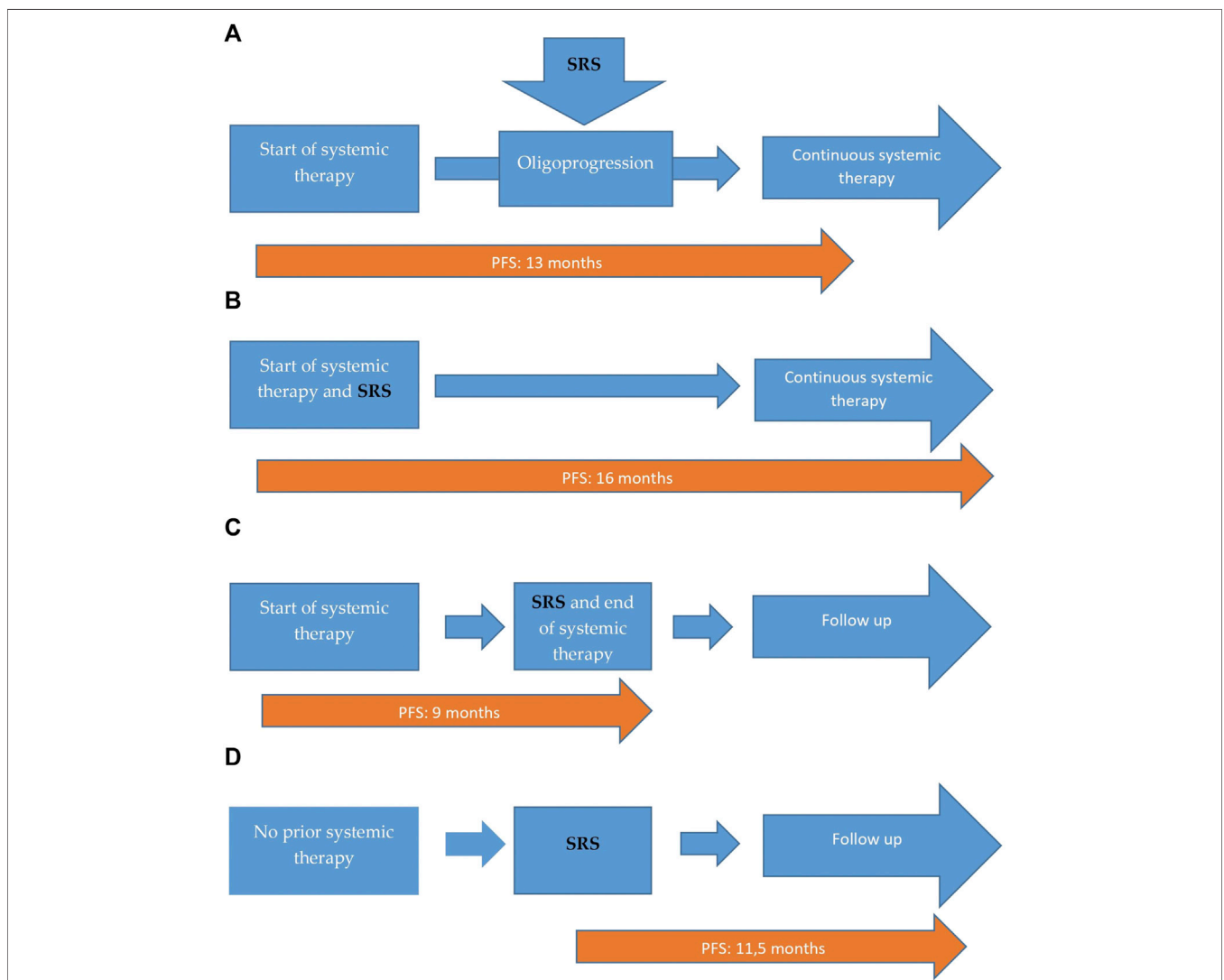
**TABLE 2 |** Treatments.

Prior systemic therapy	
Targeted therapy (Braf-MEK inhibitor)	8 (27%)
Immunotherapy (PD-1, CTLA-4 inhibitor, combined immunotherapy)	8 (27%)
Chemotherapy	4 (13%)
No prior sytemic therapy	10 (33%)
Systemic treatment after the SRS	
Remained the same agent	16 (53%)
Changed	3 (10%)
No systemic treatment after SRS	4 (13%)
Started systemic therapy	7 (24%)

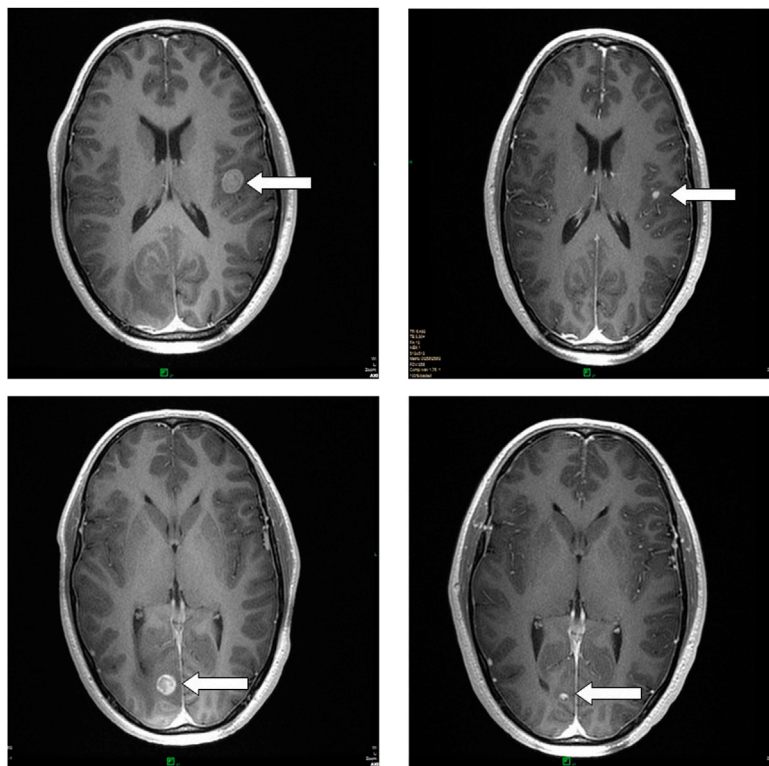
rotating in one plane around the patient and they can concentrate the radiation into the center of rotation. LINAC based SBRT has an average period of 8–12 min.

The most important radiotherapeutic indications in advanced melanoma are the metastases in the brain, lungs, liver and vertebral column. Besides, infrequently we can treat lesions in the abdominal or thoracic region and renal, adrenal gland. In our Institute currently the treatment method of brain metastases takes place with the CyberKnife system. One of the advantages being that instead of the previously used invasive and painful headframes in this treatment, we use personalized, thermoplastic frames, thanks to the integrated image guiding system, which can detect and correct even the smallest shift. We use primarily the CyberKnife in case of extracranial metastases. If the risks, or the complications of the gold marker implantation is too high

we are using Varian Truebeam and VitalBeam models to perform stereotactic body radiation therapy (SBRT). These systems are



**FIGURE 1 |** Distribution of our patients according to the therapeutic sequences. **(A)** Patients who received systemic treatment before the SRS. Patients no: 17 (57%), with 13 months of median PFS. **(B)** Patients who received SRS and systemic simultaneously. Patients no: 8 (27%), with 16 months of median PFS. **(C)** Patients who did not receive additional systemic therapy after SRS. Patients no: 3 (10%), with 9 months of median PFS. **(D)** Patients who received only SRS, with no prior or additional systemic treatment. Patients no: 2 (6%), with 11.5 months of median PFS.



**FIGURE 2 |** Follow-up MRI scans show complete regression of two brain metastases, 6 months after the radiosurgery, treated simultaneously. The patient received targeted therapy as systemic treatment.

(bleeding, perforation, pneumothorax), we prefer the use of traditional non-invasive LINAC based systems when we could profit from the 3D image-guiding system, which could correctly localize the tumor, however in this case it is difficult to follow the respiratory movements.

### Radiotherapy Fractionation

For brain metastases smaller than 3 cm one-fraction SRS treatment was performed with 1x18-20Gy. Brain metastasis of more than 3 cm in greatest diameter or lesions on the near proximity of brainstem or optical chiasma, were treated with fractionated irradiation schedules of 3x8-10Gy or 5x5-8Gy.

In peripheral lung metastases 3x18 and 5x12Gy were given, centrally localized lung metastases were irradiated with 8x7,5Gy.

Radiotherapy doses for hepatic metastases can be varied between 3x15-18 Gy, while abdominal lymph nodes, and spinal metastases were treated with 5x7-8Gy.

### Follow Up and Safety Assessments

The radiological follow-up consisted of a CT scan of the head, neck, chest, abdominal and pelvic region in patients without intracerebral dissemination at screening and every 3 months thereafter and a magnetic resonance imaging scan of the brain if this was an initial site of disease. CT and magnetic resonance (MRI) images were evaluated by Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) version 1.1 (8) and immuno RECIST (9).

Adverse events (AE) were recorded both during and after the systemic and the radiotherapy. AEs were graded using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 (10).

### Statistical Analysis

Next to descriptive statistics PFS and OS were evaluated by using the Kaplan-Meier method and log-rank analysis. Survival periods were determined as the initiation of systematic treatment or radiotherapy in patients who did not received systemic therapy, to the date of last visit or defined complete event (death, progression) (PFS was defined as the time period to progression, other than oligoprogression). Differences were considered to be statistically significant when *p*-value proved be lower than 0.05. All statistical calculations were performed by Statistica 13.4 (TIBCO Software, Palo Alto, CA, United States).

## RESULTS

### Patients Characteristics

Thirty patients were treated with stereotactic radiation between January 2018 and October 2020. Baseline characteristics are summarized in **Table 1**. 22 patients (74%) had brain metastases (M1D) at the start of the radiation treatment, while four patients (13%) had visceral metastases (M1C) and another four patients (13%) had metastases in the lungs (M1B). The base



**FIGURE 3** | Follow-up CT scans show partial regression in the adrenal gland, 6 months after the radiotherapy. The patient received checkpoint inhibitor, as systemic therapy.

lactate dehydrogenase (LDH) blood levels were normal in 18 patients (60%), elevated in 10 patients (33%) and was unknown in two patients (7%).

20 patients (67%) were treated with a single session of stereotactic radiosurgery and 10 patients (33%) received 2 or more sessions for the target lesions. 16 patients (60%) were treated by single fraction SRT, and 14 patients (40%) received fractionated treatment.

The median number of metastases was 4 (range 1–5). All lesions were treated with linear accelerator (LINAC) based systems. 21 (70%) received SRS on CyberKnife, six patients (20%) on VitalBeam2, 3 (10%) patients on TrueBeam.

In the case of 10 patients (33%) SRS was the first line treatment, and we started systemic therapy afterwards. 20 patients (68%) were treated with SRS combined with systemic treatments. Eight patients (27%) received SRS combined with targeted Braf-MEK inhibitors, eight patients (27%) combined with immunotherapy, and four patients (14%) with chemotherapeutic agents (Table 2).

After the SRS in 16 cases, we could continue the original systemic treatment, in four cases we didn't begin any systemic therapy but observation, and in only three cases we had to change to another therapeutic regime.

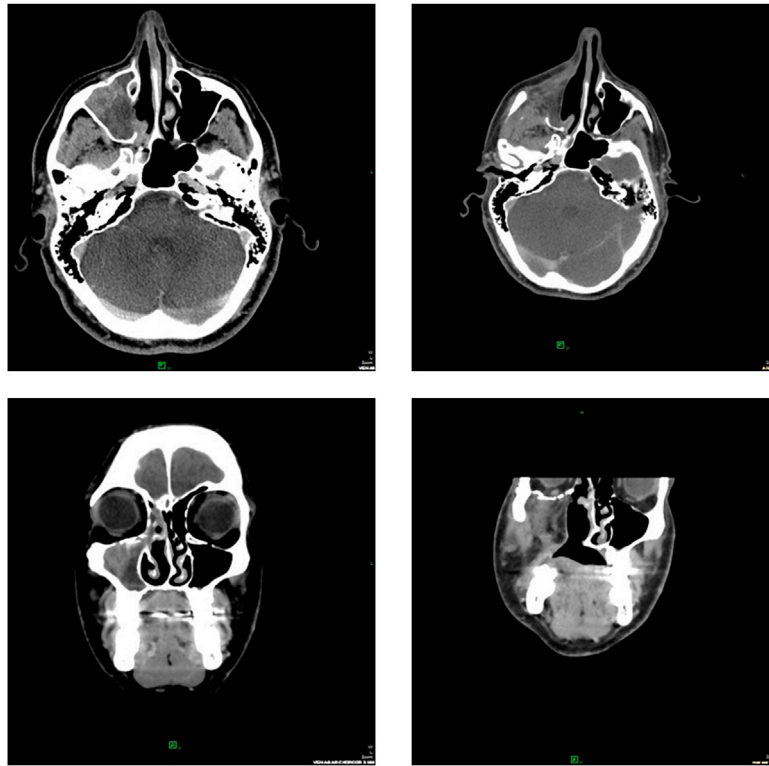
Seventeen patients received systemic therapy before the SRS, eight patients received SRS and systemic treatment simultaneously, three patients did not receive additional

systemic therapy after the SRS and two patients didn't receive systemic therapy before or after radiotherapy (Figure 1).

### Response and Survival Outcomes

The median follow-up was 20 months (range: 4–52), the minimum was 4 months. We achieved local response of the irradiated tumor: partial response (PR) in 14 patients (47%), complete response (CR) in six patients (20%), stable disease (SD) in three patients (10%) and progressive disease (PD) in seven patients (23%). Local objective response rate (ORR) was achieved in 23 patients (77%). Regarding the systemic disease: PR in 12 patients (40%), CR in six patients (20%), SD in two patients (7%) and PD in 10 patients (33%); systemic ORR was detected in 20 patients (67%). At the time of the analysis (October 2020) fourteen patients (46%) were still undergoing treatment or observation, and sixteen patients (54%) deceased. We managed to reach 12.5 months PFS. 13 months of median PFS was observed in patients (no: 17, 57%) who received systemic treatments before the SRS (Figure 1A) and 16 months of median PFS was detected at patients (no: 8, 27%) who received SRS and systemic treatments simultaneously (Figure 1B). We reached 9 months of median PFS in patients (no: 3, 10%) who did not receive additional systemic therapy after the SRS (Figure 1C) and 11.5 months of median PFS in patients (no: 2, 6%) who received only SRS, with no prior or additional systemic treatment (Figure 1D).





**FIGURE 4** | CT scans after 6 months of the irradiation showed partial response of the primary melanoma in the nasal cavity. The patient received chemotherapy as systemic treatment.

We reached median OS of 20 months from the beginning of systemic therapy or the time of SRS at patients we did not receive systemic therapy, before or after the radiotherapy.

In **Figures 2–4**, follow-up CT scans of three patients, after 6 months of the irradiation shows significant regression of the brain (**Figure 2**), adrenal gland (**Figure 3**) and nasal cavity (**Figure 4**).

In our study the Kaplan-Meier curves (**Figure 5**) showed that the presence of brain metastases (**Figure 5A**) significantly ( $p = 0.02$ ) negatively impaired PFS and the patients M stage (**Figure 5B**) non-significantly ( $p = 0.084$ ) impaired PFS regarding the therapeutic period from the beginning of systemic treatment. Survival data was based on the last visit, or the death of the patient. Starting LDH levels in the blood non-significantly ( $p = 0.068$ ) impaired OS regarding the therapeutic period from the beginning of systemic treatment (**Figure 5C**).

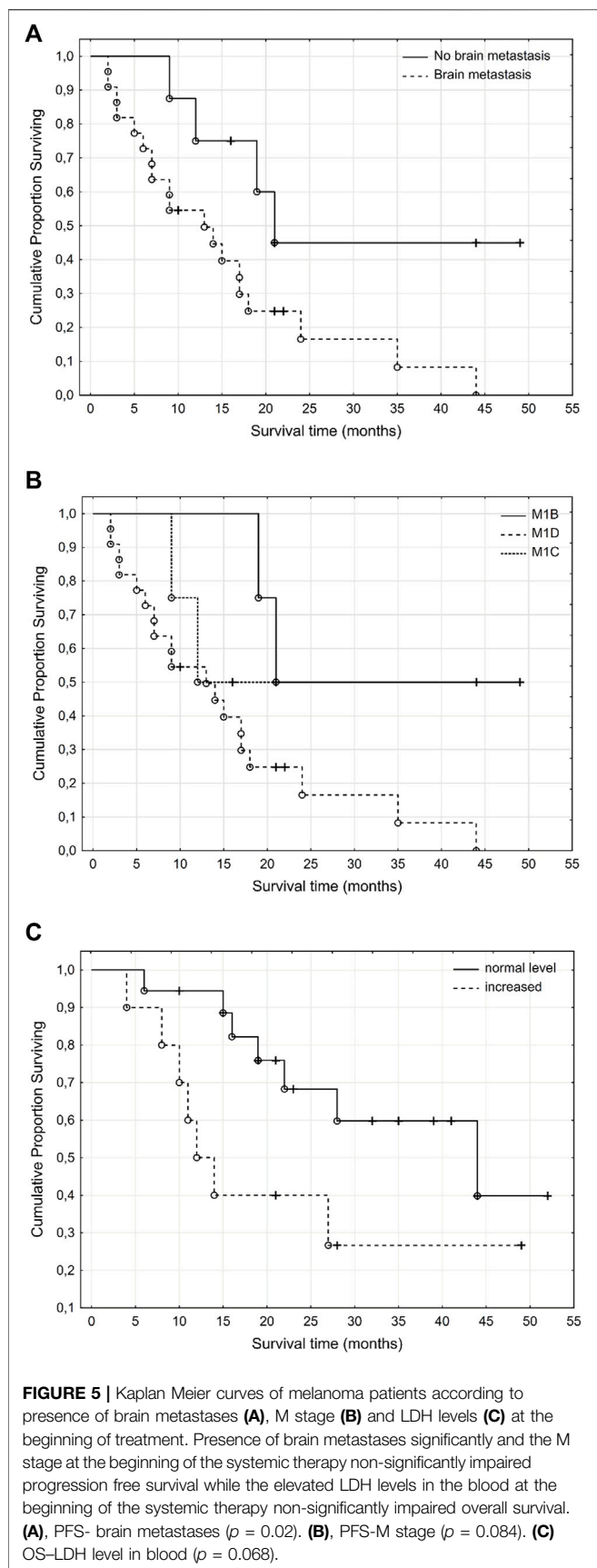
### Therapy Related Adverse Events

Adverse events were recorded in a total of 27 events at 16 patients (53%). Nine patients (30%) received targeted therapy, three patients (10%) received immunotherapy and three patients (10%) received chemotherapy. One patient (3%) received no systemic therapy either before or after treatment.

Most of them were related to the brain (twenty cases, 74%), such as nausea or vomiting (six cases, 22%), headache (six cases, 22%), dizziness (six cases, 22%), aphasia (one case, 4%), and seizure (one case, 4%). In the case of one patient (4%),—who has received targeted therapy in addition to radiotherapy—hospitalization was imminent, due to the grade 3 epileptic seizure (**Table 3**). Dehydration therapy with high dose steroid (parenteral) and mannitol was applied, magnetic resonance imaging (MRI) scans showed no signs of radionecrosis. We concluded that the seizure was the result of radiotherapy-induced edema, and the symptoms completely disappeared 1 day after therapy.

We observed non-brain related adverse events after the radiation therapy of visceral metastases in seven cases (26%).

Non-brain related adverse events were coughing (two case, 7%), eyesore (one case, 4%), sweating (one case, 4%), pain (one case, 4%), esophageal irritation (one case, 4%) and interstitial pneumonitis (one case, 4%). All of them were grade 1 events, except for one case of pneumonitis. It was evaluated as grade 2. It was observed only on computer tomography (CT) images and the patient did not have any clinical symptoms; he received oral intermediate dose of methylprednisolone for a month in a constantly decreased dose, completed with oral antibiotics (amoxicillin) for



2 weeks. One month after treatment, CT examinations showed regression of the pneumonitis.

## LIMITATIONS

The limitations of our study include the small number (30) of patients, most of our eligible patients (no: 22, 73%) had brain metastases and the study's retrospective nature.

## DISCUSSION

According to our results, the effectiveness of systemic therapy may be increased, if it is combined with stereotactic radiation, in case of oligoprogression/oligorecurrence in metastatic melanoma. The treatment of advanced cutaneous melanoma changed radically, since 2011. New therapeutic modalities, such as the immuno- and targeted therapies resulted in statistically significant prolonged PFS and OS in patients with metastatic melanoma (11). However, in many instances, the systemic therapeutic modalities alone did not prove sufficient. In cases of oligoprogression, systemic therapeutic modalities can be completed with local treatment options such as metastasectomy, stereotactic radiotherapy, electrochemotherapy, radiofrequency tumor ablation (RFTA) (12). The main direction in the treatment of patients with advanced melanoma is systemic therapy, but in specially selected cases, such as the presence of oligometastases or oligoprogression of the disease, local therapeutic modalities can be used successfully. The definition of oligoprogression varies between different neoplasms, but it is mainly defined as a clinical state, in which the progression is at a limited degree, meaning it affects less than three regions, and one or two metastases, while the systemic therapy controls the disease on all the other sites. Approximately 4%–10% of melanoma patients treated with immune- or target therapy develop oligoprogressive disease (13). This type of progression is related to acquired resistance, and biologically different from generalized progression, which is caused by pre-existing or secondary therapeutic resistance (14). Due to this specific attribute, oligoprogressive disease can be treated efficiently with various local therapies, and thereby acquired resistance can be controlled, and we are allowed to continue the previously started, effective systemic therapy. Brain metastases are common in melanoma compared to other malignancies, which may explain why 22 (74%) of our patients were treated for cerebral metastases, but the tumor can often metastasize other peripheral regions (6,15,16). The result of several retrospective analyses concluded that some patients treated with checkpoint inhibitors who developed progression had benefited from continuing the treatment. In contrast, targeted therapy is rarely continued alone after progression without local treatment. There are certain trials, such as COMBI-d (NCT01584648) and COMBI-v (NCT01597908) in which most of the patients were treated with local therapies (surgical, radiotherapy, about 50% in both trials) besides the targeted therapy (5). While in case of the

**TABLE 3** | Therapy related adverse events.

Therapy related adverse events	Grade 1 No (%)	Grade 2 No (%)	Grade 3 No (%)
Number of patients with at least one adverse event	11 (37%)	4 (13%)	1 (3%)
All brain related AE	13 (43%)	6 (20%)	1 (3%)
Nausea or vomiting	5 (17%)	1 (3%)	0
Aphasia	1 (3%)	0	0
Dizziness	4 (13%)	2 (6%)	0
Headache	3 (10%)	3 (10%)	0
Seizure	0	0	1
Non brain related AE	6	1	0
Eyesore	1 (3%)	0	0
Esophageal irritation	1 (3%)	0	0
Coughing	2 (6%)	0	0
Pain in the radiated organ	1 (3%)	0	0
Interstitial pneumonitis	0	1 (3%)	0
Sweating	1 (3%)	0	0

extremely painful osseous metastases and the multiplex cerebral metastases of melanoma when the treatment is mostly palliative or whole brain radiation therapy (WBRT), in the presence of solitary- or oligometastases (<5) we can achieve the complete remission of the metastases with local radiotherapy (17,18). In our study CR was achieved at six patients (20%). Our possibilities are improved by the presence of modern stereotactic radiosurgery since the higher doses have much more biological effect than the conventional radiotherapeutic choices have. A rare phenomenon has been known for decades, when clinicians detected antitumor effects in localisations far from the originally irradiated lesion. This rare phenomenon was called an abscopal effect. By recent experiences, this irradiation triggered abscopal effect depends on the immune system of the patient. If this assumption is proven, then combined radio-immunotherapy available to us as an effective way to defeat the immune escape mechanisms of various malignant neoplasms, such as metastatic melanoma, and it can possibly increase therapeutic response. Ionizing radiation also can increase the vigilance of T-cells against malignant cells, as shown by preclinical studies. According to another theory, the abscopal effect is activated by neoantigens released from the previously irradiated and thereby destroyed malignant cells (19–21). However in 30 patients, we cannot clearly state, that abscopal effect occurred, but we assumed that it contributed to our good results. In contrast, the radiosensitizing effect of targeted therapies can cause severe side effects, if applied concomitantly with radiotherapy, such as abscess in the brain, or severe, potentially fatal rectal fistula. According to international protocols we suspended targeted therapies 1 day before and after SRT/SRS which proved to be safe, considering that no serious adverse-events were observed (22). In our study the Kaplan-Meier method and log-rank statistics showed significance between the presence of brain metastases and progression-free survival; and near significance between the M stage and overall survival, and the LDH level was detected (**Figure 2**). In various clinical trials investigating the efficacy of systemic therapies in melanoma, the median PFS was between 6 and 12 months (23–26). In our study 12.5 months of

PFS and 20 months of median OS was achieved with continuous systemic therapy, combined with SRT/SRS. Ratnayake et al. (27), published the results of a phase one clinical trial in which their purpose was to determine the maximum tolerated dose of stereotactic radiation therapy, combined with immunotherapy. Their study also examined the effects of timing, and dosing of stereotactic radiotherapy and radiosurgery on the efficacy of the systemic treatment. They treated 24 melanoma patients with stereotaxic irradiation, combined with immunotherapy. They reached 2.2 months median PFS, and the median OS was 16.9 months, despite of them having examined patients without metastases in the central nervous system (CNS), and having treated patients who only received checkpoint-inhibitors as systemic therapy. In their study, they described numerous side effects, after stereotactic radiotherapy and radiosurgery. They maximized the dose of the SBRT at 15 Gy and their conclusion was that SBRT at 10 GY can be safely combined with checkpoint inhibitors. However, in our Institute the maximum dosage of radiotherapy was 20 Gy, most of our patients ( $n = 20$ , 67%) received stereotactic radiotherapy and radiosurgery with systemic therapy in addition, no serious side effects were observed. Besides the checkpoint inhibitors, there were patients in our study who received targeted therapy or chemotherapy as well. Feng et al. (28), published a study in which they treated 87 melanoma patients with stereotactic radiosurgery. The median survival was 6 months. Their results are worse compared to ours, but it is important to note that they only irradiated metastases localized in the CNS, however, seven patients of theirs had metastases in other sites, without SRT.

## CONCLUSION

In our study we found that systemic therapy combined with stereotactic radiation therapy may improve the efficacy of the treatment in advanced melanoma patients. Adverse events were tolerable. Larger numbers of cases are required to determine the exact indication in advanced melanoma.



## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusion of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

## ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by the ETT TUKEB: IV/1838-1/2021. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization, GL and MK; Methodology, IK; Software, IK; Validation, GL, LJ, BK, and MK; Formal analysis, GL, TB, and MK; Investigation, TB, LJ, and MK; Resources, GL, TB, and MK; Data curation, IK; Writing—original draft

## REFERENCES

- International Agency for Research on Cancer. *Melanoma of Skin ASR. Glob Cancer Obs* (2020). Available from: [http://globocan.iarc.fr/old/bar\\_sex\\_site.asp?selection=16120&title=Melanoma+of+skin&statistic=2&populations=6&window=1&grid=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=Execute](http://globocan.iarc.fr/old/bar_sex_site.asp?selection=16120&title=Melanoma+of+skin&statistic=2&populations=6&window=1&grid=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=Execute).
- American Cancer Society. *American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2021*. Atlanta: American Cancer Society (2021). p. 1–72.
- Macdonald EJ. Epidemiology of Melanoma. *Prog Clin Cancer* (1975) 6:139–49.
- Goulart CR, Mattei TA, Ramina R. Cerebral Melanoma Metastases: A Critical Review on Diagnostic Methods and Therapeutic Options. *ISRN Surg* (2011) 2011:276908. doi:10.5402/2011/276908
- Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib Plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* (2019) 381:626–36. doi:10.1056/NEJMoa1904059
- Comito F, Leslie I, Boos L, Furness A, Pickering L, Turajlic S, et al. Oligoprogression after Checkpoint Inhibition in Metastatic Melanoma Treated with Locoregional Therapy: A Single-center Retrospective Analysis. *J Immunother* (2020) 43:250–5. doi:10.1097/CJL.0000000000000333
- Koenig JL, Shi S, Sborov K, Gensheimer MF, Li G, Nagpal S, et al. Adverse Radiation Effect and Disease Control in Patients Undergoing Stereotactic Radiosurgery and Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Brain Metastases. *World Neurosurg* (2019) 126:e1399–e1411. doi:10.1016/j.wneu.2019.03.110
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New Response Evaluation Criteria in Solid Tumours: Revised RECIST Guideline (Version 1.1). *Eur J Cancer* (2009) 45(2):228–47. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026
- Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekas S, et al. iRECIST: Guidelines for Response Criteria for Use in Trials Testing Immunotherapeutics. *Lancet Oncol* (2017) 18:e143–e152. doi:10.1016/S1470-2045(17)30074-8
- Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).v.5.0 [5x7]* (2017). Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_50](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50).
- Domingues B, Lopes J, Soares P, Popolo H. Melanoma Treatment in Review. *Immunotargets Ther* (2018) 7:35–49. doi:10.2147/ITT.S134842
- Sindhu KK, Leiter A, Moshier E, Lin JY, Carroll E, Brooks D, et al. Durable Disease Control with Local Treatment for Oligoprogression of Metastatic Solid

preparation, GL and MK; Writing—review and editing, GL, IK, and MK; Visualization, IK and MK; Supervision, GL and IK; Project administration, TB and MK; Funding acquisition, GL. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

## FUNDING

This work was supported by the National Laboratories Excellence program [under the National Tumorbiology Laboratory Project (NLP-17)], the Hungarian Thematic Excellence Programme (TKP2020-NKA-26) and the Investing in the Future Foundation (2020.-1.1.6.-Jövő).

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

- Tumors Treated with Immune Checkpoint Blockade. *Cancer Treat Res Commun* (2020) 25:100216. doi:10.1016/j.ctarc.2020.100216
- Sobrevilla-Moreno N, Rivera-Sánchez D, García-Ortega DY, López-Macias D, Garcilazo-Reyes A, Álvarez-Avitia MA. Oligoprogression after Immunotherapy and Targeted Therapy in Metastatic Melanoma. *Oncol (United States)* (2021) 35:562–6. doi:10.46883/ONC.2021.3509.0562
  - Arozarena I, Wellbrock C. Phenotype Plasticity as Enabler of Melanoma Progression and Therapy Resistance. *Nat Rev Cancer* (2019) 19:377–91. doi:10.1038/s41568-019-0154-4
  - Guida M, Bartolomeo N, De Risi I, Fucci L, Armenio A, Filannino R, et al. The Management of Oligoprogression in the Landscape of New Therapies for Metastatic Melanoma. *Cancers (Basel)* (2019) 11:1559. doi:10.3390/cancers11101559
  - Versluis JM, Hendriks AM, Weppler AM, Brown LJ, de Joode K, Suijkerbuijk KPM, et al. The Role of Local Therapy in the Treatment of Solitary Melanoma Progression on Immune Checkpoint Inhibition: A Multicentre Retrospective Analysis. *Eur J Cancer* (2021) 151:72–83. doi:10.1016/j.ejca.2021.04.003
  - Tsao MN, Rades D, Wirth A, Lo SS, Danielson BL, Gaspar LE, et al. Radiotherapeutic and Surgical Management for Newly Diagnosed Brain Metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* (2012) 2:210–25. doi:10.1016/j.prro.2011.12.004
  - Goyal S, Silk AW, Tian S, Mehnert J, Danish S, Ranjan S, et al. Clinical Management of Multiple Melanoma Brain Metastases: A Systematic Review. *JAMA Oncol* (2015) 1:668–76. doi:10.1001/jamaoncol.2015.1206
  - Liu Y, Dong Y, Kong L, Shi F, Zhu H, Yu J. Abscopal Effect of Radiotherapy Combined with Immune Checkpoint Inhibitors. *J Hematol Oncol* (2018) 11:104. doi:10.1186/s13045-018-0647-8
  - Xing D, Siva S, Hanna GG. The Abscopal Effect of Stereotactic Radiotherapy and Immunotherapy: Fool's Gold or El Dorado? *Clin Oncol* (2019) 31:432–43. doi:10.1016/j.clon.2019.04.006
  - Watanabe T, Firat E, Scholber J, Gaedicke S, Heinrich C, Luo R, et al. Deep Abscopal Response to Radiotherapy and Anti-PD-1 in an Oligometastatic Melanoma Patient with Unfavorable Pretreatment Immune Signature. *Cancer Immunol Immunother* (2020) 69:1823–32. doi:10.1007/s00262-020-02587-8
  - Guimond DE, Tsai DCJ, Hosni DA, O'Kane DG, Yang DJ, Barry DA. Safety and Tolerability of Metastasis Directed Radiotherapy in the Era of Evolving Systemic, Immune and Targeted Therapies. *Adv Radiat Oncol* (2022) 2022:101022. doi:10.1016/j.adro.2022.101022
  - Robert C, Ribas A, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, Joshua AM, et al. Three-year Overall Survival for Patients with Advanced Melanoma Treated with

- Pembrolizumab in KEYNOTE-001. *J Clin Oncol* (2016) 34:9503. doi:10.1200/JCO.2016.34.15\_suppl.9503
24. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Five-year Survival Outcomes for Patients with Advanced Melanoma Treated with Pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol* (2019) 30:582–8. doi:10.1093/annonc/mdz011
  25. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, et al. Dabrafenib Plus Trametinib versus Dabrafenib Monotherapy in Patients with Metastatic BRAF V600E/ K-Mutant Melanoma: Long-Term Survival and Safety Analysis of a Phase 3 Study. *Ann Oncol* (2017) 28:1631–9. doi:10.1093/annonc/mdx176
  26. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year Results from an Open-Label, Multicentre, Randomised, Controlled, Phase 3 Study. *Lancet Oncol* (2019) 20:1239–51. doi:10.1016/S1470-2045(19)30388-2
  27. Ratnayake G, Reinwald S, Shackleton M, Moore M, Voskoboinik M, Ruben J, et al. Stereotactic Radiation Therapy Combined with Immunotherapy against Metastatic Melanoma: Long-Term Results of a Phase 1 Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2020) 108:150–6. doi:10.1016/j.ijrobp.2020.05.022
  28. Feng R, Oermann EK, Shrivastava R, Gold A, Collins BT, Kondziolka D, et al. Stereotactic Radiosurgery for Melanoma Brain Metastases: A Comprehensive Clinical Case Series. *World Neurosurg* (2017) 100:297–304. doi:10.1016/j.wneu.2017.01.014

Copyright © 2022 Kispál, Jánváry, Balatoni, Gábor, Fedorcsák, Katalin, Kenessey and Liskay. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

# Elektrokemoterápia áttétes melanomában

Kispál Mihály dr.<sup>1,2</sup> ■ Czirbesz Kata dr.<sup>1</sup> ■ Baranyai Fanni dr.<sup>1</sup>  
Balatoni Tímea dr.<sup>1</sup> ■ Liskay Gabriella dr.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Országos Onkológiai Intézet, Onkodermatológiai Osztály, Budapest

<sup>2</sup>Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium, Budapest

**Bevezetés:** Áttétes melanomában az innovatív terápiák által lehetővé tett megnövekedett túlélés mellett a terápiás válasz továbbra is meglehetősen heterogén, nem mindig tartós. Oligoprogresszió esetén számos kiegészítő terápiás modalitás áll rendelkezésünkre, többek között a bőrre is áttétet adó daganatok esetében az elektrokemoterápia.

**Célkitűzés:** Az áttétes melanoma elektrokemoterápiájával szerzett tapasztalataink áttekintése.

**Módszer és eredmények:** 2016 és 2021 között 23 melanomás beteg, 10 férfi és 13 nő részesült elektrokemoterápiás kezelésben Intézetünkben. A medián életkor 74,5 év volt. 13 esetben (57%) alsó végtagon, 5 esetben (22%) a fejnyaki régióban, 4 esetben (17%) felső végtagon és 1 esetben (4%) a törzs régiójában található cutan és subcutan metastasisokat kezeltünk. Az elektrokemoterápiás kezelést megelőzően 7 beteg (30%) kemoterápiát, 6 beteg (26%) immunterápiát és 2 beteg (9%) célzott terápiát kapott, míg 8 beteg (35%) első vonalbeli kezelésként kapta az elektrokemoterápiát. 23 kezelt betegünknek 12 (52%) komplett remissziót, 6 (26%) részleges remissziót értünk el. 1 betegnél (4%) a kezelt góccok mérete állandó volt, 4 esetben (17%) pedig progresszió jelentkezett. Az összegzett válaszadási arány 78%, a medián lokális progressziómentes túlélés 9 hónap volt. A beavatkozást követően 8 beteg (35%) esetében tudtuk folytatni a már korábban elkezdett, hatékony szisztémás kezelést, és 4 beteg (17%) esetében nem volt szükség további szisztémás terápiára. Mellékhatásokat 8 betegen (35%) észleltünk, 1 volt G3-as súlyosságú.

**Következtetés:** Áttétes melanomás betegeink elektrokemoterápiás kezelése hatékony lokális kontrollt, illetve sok esetben túlélési előnyt eredményez, tolerálható mellékhatások mellett, javítva az életminőséget.

Orv Hetil. 2023; 164(35): 1381–1386.

**Kulcsszavak:** melanoma, elektrokemoterápia, oligoprogresszió

## Electrochemotherapy in metastatic melanoma

**Introduction:** In metastatic melanoma, despite the increased survival rates with new innovative therapies, therapeutic response is still quite heterogenous, not always durable. In the case of oligoprogression, several additional therapeutic modalities are available such as electrochemotherapy in the local treatment of cutaneous or subcutaneous metastases.

**Objective:** Analysis of our experiences with electrochemotherapy in patients with metastatic melanoma.

**Method and results:** 23 patients with metastatic melanoma (10 male and 13 female) were treated with electrochemotherapy, between 2016 and 2021 in our Institute. Median age was 74.5 years. The location of metastases varied. 13 of our patients (57%) had metastases on the lower limbs, in 5 cases (22%) metastases were located in the head and neck region, in 4 cases (17%) on the upper limbs, and one (4%) patient received electrochemotherapy for metastases located on the chest. Prior to electrochemotherapy, 7 patients (30%) received chemotherapy, 6 patients (26%) were treated with immunotherapy and 2 patients (9%) received targeted therapy, while electrochemotherapy was first-line treatment for 8 patients (35%). Complete remission was achieved in 12 cases (52%), and partial remission in 6 cases (26%). In 1 case (4%) stable disease was observed, and in 4 patients (35%) progression was detected. We continued the previous systemic therapy which was effective in other localizations after the electrochemotherapy in 8 patients (35%) and in the case of 4 patients (17%) no further systemic therapy was needed. Side effects were observed in 8 patients (35%), 1 had severity of G3.

**Conclusion:** Electrochemotherapy in melanoma results in effective local tumor control, improved quality of life, and survival advantage in most of the patients, with tolerable side effects.

**Keywords:** melanoma, electrochemotherapy, oligoprogression

Kispál M, Czirbesz K, Baranyai F, Balatoni T, Liskay G. [Electrochemotherapy in metastatic melanoma]. Orv Hetil. 2023; 164(35): 1381–1386.

(Beérkezett: 2023. május 8.; elfogadva: 2023. június 12.)

## Rövidítések

BRAF = (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) a v-Raf rágszálósarcoma virális onkogénjének B1-homológja; CT = (computed tomography) komputertomográfia; CTLA = citotoxikus T-lymphocyt-antigén; ECOG = (Eastern Cooperative Oncology Group) Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport; MEK = mitogénaktivált proteinkináz-kináz; MR = mágneses rezonancia; OGYÉI = Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet; PD1 = (programmed death 1) programozott sejthalál-1; RECIST = (response evaluation criteria in solid tumors) szolid tumorok radiológiai válaszáért értékelő kritériumok

Az áttétes melanoma kezelése az innovatív terápiák megjelenésének köszönhetően gyökeresen megváltozott az utóbbi évtizedben. A célzott BRAF-MEK gátló terápia és a 'checkpoint' inhibitorok lehetővé tették akár a 3–6 éves teljes túlélést. A terápiás válasz azonban meglehetősen heterogén, ezért szükség lehet kiegészítő terápiák alkalmazására is. Ezen modalitások használata különösen oligoprogresszió esetén nagy jelentőségű. A progrediáló góccok hatékony ellátását (elektrokemoterápiás kezelés, metastasectomia, radioterápia) követően a korábban megkezdett eredményes szisztémás terápia sokszor folytatható, ezáltal a teljes túlélési idő megnyújtható, tekintettel arra, hogy később vagy egyáltalán nem kényszerülünk terápiaváltásra, amikor cutan vagy subcutan, kisebb területet érintő góccokban észleljük a daganat növekedését. Elektrokemoterápiával emellett a betegek életminősége is jelentősen növelhető, a panaszt okozó, sokszor vérző, szagú cutan-subcutan áttétek ellátásának következményeképpen. Magyarországon 2007-ben elsőként a Szegedi Bőrgyógyászati Klinika munkacsoportja alkalmazta az elektrokemoterápiás kezelést [1].

## Módszer

Az elektrokemoterápia elvégzéséről minden esetben multidiszciplináris onkoteam döntött. A kezelés indikációi: a cutan, subcutan, 'in-transit' metastasisok kiterjedése ne haladja meg a testfelület 15%-át, a kezelt góccok mérete multiplex góccok esetén kisebb legyen, mint 3 cm, a kezelés 1 óra alatt kivitelezhető legyen. Az alapbetegség egyéb manifesztaumai kontrolláltak legyenek, és az ECOG-status ne legyen rosszabb, mint 2. A kezelés relatív kontraindikációja lehet a nagy tumorméret (>3 cm), az esetleges társbetegségekből következő aneszteziológiai kontraindikációk, a bleomicin tüdőtoxicitása miatt a tüdőt érintő megbetegedések, korábban lezajlott pulmonalis embolia, pacemaker (amennyiben a törzsön, a szívhez közeli áttéteket kezelünk) és az alapbetegség gravis disseminációja. Thromboemboliás anamnézis esetében szükség lehet preventív célú antikoagulációra. A kezelés ismétlésének indikációja azokra a betegekre terjedt ki, akiknél az előző kezelés hatékony volt, viszont új laesiók jelentek meg. A kezelés ismétlésének ideje változó volt,

összességében 1–9 hónap közötti idő telt el két kezelés között.

A beavatkozásnál bleomicin intravénás adása történik; OGYÉI 'off-label' (indikáción túli) engedély szükséges.

A beavatkozásokat a CLINIPORATOR® készülék (IGEA, Carpi, Olaszország) segítségével végeztük. Aneszteziológiai elővizsgálatokat követően a kezelés narkózisban történik. Először intravénásan bolusban adott, redukált dózisu (15 mg/m<sup>2</sup>) kemoterápiás ágens (bleomicin) adunk be a betegnek 3–5 perc alatt, majd a csúcskoncentráció elérését (kb. 8 perc) követően specifikus elektródákkal (P-30-8B; N-10,20,30-4B; N-10,20,30-HG) elektromos impulzust adunk le a kezelni kívánt cutan és subcutan elhelyezkedő tumorokra. A sikeres kezeléshez szükséges elektromos impulzusok mennyisége betegenként eltérő. A kevésbé kiterjedt tumoros folyamatok esetén 10–20, a tumorokra és közvetlen környezetükre leadott impulzus elegendő, nagyobb daganat esetén azonban szükséges lehet akár ennek a sokszorosa. A leadott elektromos impulzusok feszültségét és áramerősségét a gép folyamatosan monitorozza és jelzi, így az operátor valós időben követheti, hogy a kezelt tumorokba leadott elektromos áram milyen mértékben járta át a tumorszövetet, ebből pedig meg tudja állapítani, hogy a kezelni kívánt területre sikerült-e leadni a dózist, vagy újabb impulzust kell alkalmazni. Az újabb kialakítású elektrokemoterápiás gépek szinkronizálhatók a szív ciklussal és egy R-hullám-detektor segítségével az elektromos impulzusok leadása kizárólag az abszolút refrakter periódusban történik. Ez különösen lényeges a szívhez közel eső laesiók kezelésekor.

**Kontroll:** Az elektrokemoterápiás kezelést követően betegeink lokális kontrollja az első hónapban kéthetente, ezt követően havonta történt, emellett háromhavonta készült képalkotó vizsgálat (CT, MR) a kezelt terület és a többi lokalizáció tumoros statusának felmérésére. A kezelt képletek fotódokumentációját FotoFinder készülékkel (FotoFinder Systems GmbH, Bad Birnbach, Németország) végeztük. Az utánkövetés folyamatos, 3 havonta történik. A medián utánkövetés 17 hónap volt. A lokális laesiók értékelése a RECIST 1.1 rendszer szerint történt, amelynél komplett remisszió a laesiók teljes eltűnését, részleges remisszió pedig a kezelt képletek legalább 30%-os méretcsökkenését értjük, új laesiók megjelenése nélkül. Stabil betegségként értékeltük azokat az eseteket, amikor a laesiók csökkenése 30% alatt vagy növekedésük 20% alatt volt, és progresszív betegségként értékeltük, amikor a kezelt képletek növekedése meghaladta a 20%-ot, vagy új laesiók jelentek meg (1. ábra).

## Eredmények

2016 és 2021 között 23 melanomás beteg, 10 férfi (43%) és 13 nő (57%) részesült elektrokemoterápiás kezelésben Intézetünkben. A medián életkor 74,5 év volt ('range': 33–90, 57). 13 esetben (57%) alsó végtagon, 5 esetben (22%) a fej-nyaki régióban, 4 esetben (17%) felső végta-



gon és 1 esetben (4%) a törzsön található cutan és subcutan metastasisokat kezeltünk. A metastasisok medián mérete 1 cm volt. 16 beteg (70%) esetében egy kezelés elégségesnek bizonyult, azonban 6 beteg (26%) két, 1 beteg (4%) pedig három elektrokemoterápiás kezelésben



1. ábra | Cutan metastasisok kezelése



A kezelés előtt RECIST 1.1 szerint PR a 8. héten

2. ábra | Részleges remisszió az arcon lévő recidív melanoma elektrokemoterápiás kezelését követő 8. héten  
PR = részleges remisszió; RECIST = szolid tumorok radiológiai válaszát értékelő kritériumok



A kezelés előtt RECIST 1.1 szerinti remisszió a 12. héten

3. ábra | Csaknem komplett remisszió (minimális maradványtünetek, klinikailag tumor nem észlelhető) az 'in-transit' áttétek elektrokemoterápiás kezelését követő 12. héten  
RECIST = szolid tumorok radiológiai válaszát értékelő kritériumok

1. táblázat | A primer tumor jellemzői és a betegség stádiuma az elektrokemoterápiás idején

Paraméterek	Fő (%)
Nem	
Férfi	10 (43%)
Nő	13 (57%)
Medián életkor	74,5 (33–90) év
Clark-szint (primer tumor)	
Clark III.	2 (9%)
Clark IV.	13 (56%)
Clark V.	6 (26%)
Nincs adat	2 (9%)
Breslow-vastagság (primer tumor)	
≤1,0 mm	0
>1,0–2,0 mm	1 (4%)
>2,0–4,0 mm	8 (35%)
>4,0 mm	12 (52%)
Nincs adat	2 (9%)
Szöveti altípus (primer tumor)	
Acrolentiginosus	1 (4%)
Superficialis	4 (17%)
Nodularis	11 (48%)
Nincs adat	7 (31%)
T-kategória (primer tumor)	
Tx	2 (8%)
T2a	1 (4%)
T3a	2 (8%)
T3b	5 (22%)
T4a	7 (31%)
T4b	N6 (27%)
M-stádium	
M1a	12 (52%)
M1b	4 (18%)
M1c	5 (22%)
M1d	2 (8%)
A kezelt tumorok mérete	
<1 cm	13 (57%)
1–2 cm	6 (27%)
2–3 cm	2 (8%)
>3 cm	2 (8%)
A kezelt tumorok száma	
1–5	2 (8%)
5–10	10 (44%)
<10	11 (48%)

részesült. A kezelést megelőzően 7 beteg (30%) kemoterápiát, 6 beteg (26%) immunterápiát, és 2 beteg (9%) célzott terápiát kapott. 8 beteg (35%) első vonalbeli kezelésként kapta a terápiát (1. táblázat). 23 kezelt betegünkönél 12 esetben (52%) komplett remissziót, 6 esetben (26%) pedig részleges remissziót észleltünk (2. és 3. ábra). 1 betegnél (4%) a kezelt góccok állandóak voltak, 4 esetben (17%) pedig a kezelt góccok progressziáltak. Az összegzett (komplett remisszió + részleges remisszió) válaszadási arány 78% volt. A medián lokális progressziómentes túlélés 9 hónap volt. A beavatkozást követően 8 beteg (35%) esetében tudtuk folytatni a már korábban elkezdett és a többi daganatos lokációban hatékony szisztémás terápiát, 4 beteg (17%) esetében nem volt

2. táblázat | A kezelés jellemzői és a terápiás válasz

Paraméterek	Fő (%)
Lokalizáció	
Alsó végtag	13 (57%)
Felső végtag	4 (17%)
Fej-nyaki régió	5 (22%)
Törzs	1 (4%)
Az elektrokemoterápiás kezelések száma	
1	16 (70%)
2	6 (26%)
3	1 (4%)
Megelőző szisztémás terápia	
Szisztémás terápia nélkül	8 (35%)
Kemoterápia	7 (30%)
Immunterápia	6 (26%)
Célzott terápia	2 (9%)
Lokális terápiás válasz	
Komplett remisszió	12 (52%)
Részleges remisszió	6 (26%)
Stabil betegség	1 (4%)
Progresszív betegség	4 (17%)
Összegzett válaszarány	18 (78%)

szükség további szisztémás terápiára, közülük ketten ezt megelőzően sem kaptak szisztémás kezelést. Terápiaváltásra 5 esetben (22%) került sor, ezek közül 4 betegnél a kezelt góccok progrediáltak, míg 1 betegünk esetében más lokalizációban észleltünk progressziót (1. táblázat).

Az összes kezelt betegnél 8 esetben (35%) észleltük a kezelés mellékhatását, amelyek közül 5 betegnél (22%) jelentkezett a kezelt területen GI-es súlyosságú erythema és fájdalom, emellett 2 esetben (9%) észleltük a kezelt terület bakteriális felülfertőződését, 1 esetben (4%) pedig G3-as oedemás reakció lépett fel a kezelt góc környezetében. A kezelésnek szisztémás mellékhatását nem észleltük. A mellékhatások közül a bakteriális felülfertőzések esetében szisztémás antibiotikumterápiát indítottunk, az erythemás reakciókat semleges nyugtató kenőcsös kezeléssel, a kezelés következtében kialakult fájdalmat pedig orális nemszteroid gyógyszerekkel csillapítottuk. Az alkalmazott tüneti terápia mellett a betegek tünetei rövid idő alatt megszűntek. A mellékhatások összességében jól tolerálhatók voltak, maradandó elváltozás nem lépett fel (2. táblázat). Az esetleges mellékhatások szempontjából is kiemelten fontos az elektrokemoterápia pontos indikációinak meghatározása, mivel kiterjedt tumoros folyamat felülfertőzésekor egy po-

3. táblázat | A betegeinknél fellépett másodhatások

Mellékhatások	Fő (%)
Erythema	2 (9%)
Fájdalom	3 (13%)
Felülfertőződés	2 (9%)
Lokális ödéma	1 (4%)

tenciális széptikus állapot akár életet veszélyeztető lehet (3. táblázat).

## Megbeszélés

Az elektrokemoterápia az első, elektroporációs technikán alapuló tumorelles kezelési, úgynevezett „non-thermal tumorablatív modalitás”, amelyet sikerrel lehet alkalmazni irrezekábilis primer vagy cutan/subcutan metastasisok esetében, a daganat szövettani típusától függetlenül, monoterápiaként vagy kiegészítve ezzel a szisztémás terápiákat. A kezelést – az 1980-as években végzett sikeres *in vitro* és állatokon végzett *in vivo* kísérleteket követően – *Mir és mtsai* 1991-ben alkalmazták először különböző daganatok nem operábilis, bőrön és a bőr alatti szövetben kialakult áttéteinek lokális kezelésére [2]. Napjainkban az elektrokemoterápia a komplex onkológiai terápia egyik hatékony eszközévé vált. Létezősége többek között abban áll, hogy a különböző szisztémás terápiák (beleértve sokszor az innovatív célzott/immunterápiás kezeléseket is) nem kellően hatékonyak egy lokálisan invazív, tumorról infiltrált bőrtérületen. Melanomás betegeknél – különösen az idős, BRAF-negatív, esetenként súlyos, nemritkán autoimmun vagy egyéb társbetegségekben szenvedőknél, akiknek irrezekábilis, multiplex, többnyire végtagokon elhelyezkedő számos cutan 'in-transit' áttétük van – a kezelést követően akár szisztémás terápia nélkül is jelentős terápiás választ érhetünk el. A különböző cutan/subcutan metastasisok jelentősen rontják a betegek életminőségét, így az elektrokemoterápia palliatív indikációban is használható terápiás modalitásként szolgálhat. A különböző kialakítású speciális elektródák segítségével az egyébként a műtéti eltávolítás szempontjából nehezen hozzáférhető területek is kezelhetők.

Az elektrokemoterápia kis dózisu kemoterápiát és elektromos impulzust (elektroporációt) kombináló kezelés, amely közvetlenül a tumornál alkalmazható, elektródák segítségével. Számos klinikai tanulmány igazolja hatékonyságát mind palliatív, mind kuratív céllal [3–5]. Alkalmazható kiterjedt, inoperábilis basalioma, áttétes vagy lokálisan előrehaladott inoperatív laphámcarcinoma, Merkel-sejtes carcinoma, Kaposi-sarcoma, illetve egyéb áttétes tumorok cutan vagy 'in-transit' áttéteire, például emlőtumor cutan metastasisainál vagy nőgyógyászati tumorok esetén is [6].

A kezelés során az elektródákkal leadott elektromos impulzus hatására a daganatos sejtek membránpermeabilitása megnő, és áteresztővé válik a bejuttatott citotoxikus ágensek számára, amelyek egyéb körülmények között nem vagy csak csökkent mértékben lennének képesek bejutni a daganatsejtekbe. A tumorsejtek permeabilitásának fokozása lehetővé teszi az alkalmazott citosztatikumok sejtmembránon való fokozott penetrációját, ezáltal közvetlenül kifejtve azok citotoxikus hatását. Emellett az elektrokemoterápia vasculáris, a tumor vérellátását csökkentő hatással is bír, mintegy 70%-ban

redukálhatja az áttét véráramlását a tumorban kialakuló hypoxia, valamint az endothelialis sejtpusztulás következtében. Összességében mintegy 70%-ban csökkenti a tumor oxigenizáltságát, ami jelentősen hozzájárul a terápia hatásának növeléséhez, különösen a jó érellátású daganatok esetén. Az elektromos impulzus következtében fellépő vasoconstrictio kettős hatása ismert: egyrészt megakadályozza a kemoterápiás ágens kijutását a kezelt területről, ezt hívjuk úgynevezett „vascular lock”-nak, másrészt pedig a jól vaszkularizált tumoroknál erős anti-vascularis hatást fejt ki a tumort ellátó hajszálerek endothelialis sejteinek elpusztításával. Mindemellett a tumorsejtek pusztításával összhangban a helyi immunválasz is segítheti az elektrokemoterápia általános daganatellenes hatékonyságát.

A kemoterápiás szerek közül alkalmazható a bolusban intravénásan adott bleomicin vagy a lokálisan adható ciszplatin, s ezt követően a tumorba helyezett elektródákon leadott elektromos impulzus hatására a tumorsejtek permeabilitását növelve (bleomicin esetén 8000-szeresére, ciszplatin esetén 80-szorosára) fokozható a citosztatikum daganatsejtbe való penetrációja és ezáltal citotoxicitása. A bleomicint bolusban 15 IU/m<sup>2</sup> dózisban alkalmazzuk. Kemoterápia nélkül végzett beavatkozás a Ca-elektroporáció, amelynek lokálisan, közvetlenül a tumorszövetbe juttatják a CaCl<sub>2</sub>-oldatot, ezt követően történik az elektromos impulzus leadása. [7]. A sok esetben hatékonyan bizonyult új, innovatív terápiaikkal szemben észlelhető cutan/subcutan progresszió esetén vagy az életminőséget kedvezőtlenül érintő panaszok miatt (fájdalom, vérzés, kifeléelyesedés) alkalmazott elektrokemoterápiás kezelés lokális tumorkontrollt biztosít, és javítja a betegek életminőségét; az utóbbival közvetetten is hozzájárulhat a betegek állapotának javulásához. A beavatkozás abszolút kontraindikációját a terhesség, a laktáció, illetve az alkalmazott citosztatikumokra való allergia, hiperszenzitivitási reakció képezheti. A kezelés relatív kontraindikációja lehet a nagy tumorméret, az esetleges társbetegségekből következő aneszteziológiai kontraindikációk vagy a bleomicin tüdőtoxicitása, korábban lezajlott pulmonalis embolia, pacemaker, amennyiben a törzsön, a szívhez közeli áttéteket kezelünk, és a gravis disseminatio.

A kezelés megismételhető progresszió esetén vagy residualis daganat, illetve nem elégséges terápiai hatékonyság miatt. Szövődményként jelentkezhet bőrreakcióként exulceratio, superficialis epidermalis erosio, erythema, oedema, necrosis, hiperpigmentáció.

Egy vizsgálatban *Kunte és mtsai* 13 onkológiai centrumban elektrokemoterápiával kezelt (bleomicin citosztatikumot bolusban intravénásan vagy intralaesionalisan alkalmazva) 151, áttétes melanomában szenvedő beteg retrospektív adatait összegezve 394 kezelt laesiónál 78%-os összegzett válaszarányt értek el (komplett + részleges remisszió), 58%-ban komplett remissziót. Az 1 éves túlélés 67%, a melanomaspecifikus túlélés 74% volt ezen betegeknél [4]. Az általuk észlelt válaszarányok meg-

egyeznek az általunk is közölt eredményekkel. Elektrokemoterápiával kezelt betegeinknél 52%-ban értünk el komplett remissziót, 26%-ban parciális remissziót, 4%-ban stabil betegséget. Az összegzett válaszarány 78% volt, a medián átlagos túlélés pedig 17 hónap.

Egyéb nemzetközi irodalmi adatok szerint mintegy 80%-os objektív tumorválasz érhető el a primer daganat szövettani típusától függetlenül. 60–70%-os komplett remissziós rátát írnak le akár egy kezelést követően is (3 cm-nél kisebb daganatméret esetén alkalmazva a terápiát). A medián komplett remisszió 58%-os volt. Súlyos, életet veszélyeztető mellékhatásokat nem észleltek, a vizsgálatban részt vett betegek jól tolerálták a kezelést – ez megegyezik a mi vizsgálatunk adataival.

Az elektrokemoterápia immunterápiával (anti-CTLA-4, anti-PD1) és célzott (BRAF-MEK inhibitor), illetve kemoterápiával kombinálva is alkalmazható. *Campana és mtsai* vizsgálták a pembrolizumab anti-PD1-terápia mellett alkalmazott elektrokemoterápia hatékonyságát cutan melanomametastasisok jelenlétekor. A lokális objektív tumorválaszarány szignifikánsan jobbnak bizonyult az elektrokemoterápia + pembrolizumab karon, mint a monoterápiaként pembrolizumabkezelésben részesült betegeknél. Mind a lokális (86% vs. 51%, p<0,001), mind a szisztémás (64% vs. 39%, p = 0,034) 1 éves progressziómentes ráta szignifikánsan jobbnak bizonyult a két terápia együttes alkalmazásakor a pembrolizumab-monoterápiához képest. Az 1 éves teljes túlélés az elektrokemoterápia + pembrolizumab karon 88%, míg a pembrolizumabkaron 64% volt (p = 0,006) retrospektív elemzéssel [8].

Bár ezen eredmények prospektív megerősítést igényelnek, az elektrokemoterápia innovatív terápiaikkal való kombinációja szintén hatékony terápiai modalitás lehet a lokális tumorkontroll eléréséhez cutan áttét jelenlétekor, áttétes melanomában. Betegeink közül 8 esetben (35%) tudtuk folytatni a már megkezdett szisztémás terápiát.

## Következtetés

Eredményeink arra utalnak, hogy az áttétes melanomás betegek szisztémás kezelése elektrokemoterápiával kiegészítve hatékonyabb lehet, tolerálható mellékhatások mellett. További, nagyobb számú betegen elvégzett kezelések és vizsgálatok szükségesek az innovatív terápiaikkal és az elektrokemoterápia együttes hatékonyságának felmérésére melanomában.

*Anyagi támogatás:* A publikáció létrejöttét a Nemzeti Tumor Biológiai Laboratórium projekt (NLP-17, 2022-2.1.1-NL-2022-00010) és a Befektetés a Jövőbe alapítvány támogatta.

*Szerzői munkamegosztás:* K. M.: A beavatkozások kivitelezése, adatgyűjtés, cikkírás. C. K.: A beavatkozások kivitelezése, cikkírás. B. F. és B. T.: Betegbeválasztás, adat-



gyűjtés. L. G.: A vizsgálat tervezése, a kivitelezés ellenőrzése, a közlemény korrekciója. A cikk végleges változatát minden szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

*Etikai engedély:* TUKEB-BMEÜ/385-1/2022/EKU.

## Köszönetnyilvánítás

A projekt a Kulturális és Innovációs Minisztérium Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatallal létrejött Támogatási Szerződés alapján valósult meg: Nemzeti Laboratóriumok Program – Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium (2022-2.1.1-NL-2022-00010) és Tématerületi Kiválósági Program (TKP2021-EGA-44).

Köszönet illeti dr. Kiss Erika tanárnőt, a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kara munkatársát a technikai segítségért, valamint Kovács Zoltán és Rodolfo Spina urakat, akik tanácaikkal segítségünkre voltak.

## Irodalom

- [1] Kis E, Oláh J, Ócsai H, et al. Electrochemotherapy of cutaneous metastases of melanoma – a case series study and systematic review of the evidence. *Dermatol Surg.* 2011; 37: 816–824.
- [2] Mir LM, Belehradec M, Domenge C, et al. Electrochemotherapy, a new antitumor treatment: first clinical trial. [L'electro-

- chimiothérapie, un nouveau traitement antitumoral: premier essai clinique.] *C R Acad Sci III.* 1991; 313: 613–618. [French]
- [3] Campana LG, Testori A, Curatolo P, et al. Treatment efficacy with electrochemotherapy: a multi-institutional prospective observational study on 376 patients with superficial tumors. *Eur J Surg Oncol.* 2016; 42: 1914–1923.
- [4] Kunte C, Letulé V, Gehl J, et al. Electrochemotherapy in the treatment of metastatic malignant melanoma: a prospective cohort study by InspECT. *Br J Dermatol.* 2017; 176: 1475–1485.
- [5] Sersa G, Jarm T, Kotnik T, et al. Vascular disrupting action of electroporation and electrochemotherapy with bleomycin in murine sarcoma. *Br J Cancer* 2008; 98: 388–398.
- [6] Ágoston D, Baltás E, Ócsai H, et al. Evaluation of calcium electroporation for the treatment of cutaneous metastases: a double blinded randomised controlled phase II trial. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 179.
- [7] Campana LG, Peric B, Mascherini M, et al. Combination of pembrolizumab with electrochemotherapy in cutaneous metastases from melanoma: a comparative retrospective study from the InspECT and Slovenian Cancer Registry. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 4289.
- [8] Heppt MV, Eigentler TK, Kähler KC, et al. Immune checkpoint blockade with concurrent electrochemotherapy in advanced melanoma: a retrospective multicenter analysis. *Cancer Immunol Immunother.* 2016; 65: 951–959.

(Kispál Mihály dr.,  
Budapest, Ráth György u. 7–9., 1122  
e-mail: kispal.mihaly@oncol.hu)

„Pro medicina est dolor dolorem qui necat.”  
(Gyógyszer a fájdalom, ha fájdalmat olt ki.)



KISPÁL MIHÁLY TAMÁS DR.<sup>1</sup>, JÁNVÁRY ZSOLT LEVENTE DR.<sup>2</sup>, BŐCS KATALIN DR.<sup>3</sup>,  
LISZKAY GABRIELLA PROF. DR. PH.D. MED. HABIL<sup>1</sup>

## CyberKnife-kezelés melanomában egy eset kapcsán

A melanoma incidenciája az elmúlt évtizedekben folyamatosan emelkedett, azonban a mortalitás emelkedése ezzel nem párhuzamos, az eredményes szexkunder prevenció, illetve 2011 óta az új innovatív terápiás modalitások miatt. A célzott BRAF-MEK-inhibitor-terápiával (dabrafenib-trametinib; vemurafenib-cobimetinib; encorafenib-binimetinib) és immunterápiákkal (PD-1-gátló: nivolumab, pembrolizumab; CTLA-4-gátló: ipilimumab; ipilimumab-nivolumab kombinált terápia) akár 3-5 éves teljes túlélés is elérhető. Minél jobban megértjük ezeknek a szereknek a hatásmechanizmusát, annál hatékonyabb eredményeket érhetünk el a különböző terápiák szekvenális alkalmazásával. A biztató eredmények ellenére azonban az előrehaladott melanomában a terápiás válasz meglehetősen heterogén, nem mindig tartós, ezért számos kiegészítő terápiás modalitás alkalmazására is szükség lehet. Megfelelő indikációban lokális ellátással lehet kiegészíteni a szisztémás kezelést, ami lehet sebészi (metastasectomia), regionális kemoterápia, elektrochemoterápia, palliatív és kuratív sugárterápia (1).

A sugárterápia egy speciális ága a sztereotaxiás sugárkezelés („stereo”: térbeli; „taxi”: elrendezés), aminek alkalmazása során a sugárterápiás szakemberek külső sugárforrás használatával, a bőrön keresztül általában kis térfogatú területre koncentráltan képesek nagy pontossággal, nagy sugárdózist leadni. Ez történhet forgóbesugárzással, illetve nagyszámú álló sugárnyaláb alkalmazásával. A módszer előnye, hogy az alkalmazott sugárdózis a daganatban összpontosul, a környező szöveti állományban viszont többfelé oszlik el, így kevésbé destruálja azt. A hagyományos sugárterápiával ellentétben, ahol a napi sugárdózis általában alacsony és a kezelés átlagosan 5-8 hét, a sztereotaxiás sugárkezelés esetében az alkalmanként leadott dózis 5-20 Gy a kezelés pedig rövidebb ideig tart (1-10

nap). A kis céltérfogatok és a nagy dózis miatt ezeket a kezeléseket folyamatos képvezérléssel végzik, a beállítási hibák elkerülése céljából.

A CyberKnife-technika, ami a sztereotaxiás sugárterápia csúcstechnológiájának számít, 2017 óta az Országos Onkológiai Intézetben is elérhetővé vált Magyarországon egyetlenként. A CyberKnife-készülék legnagyobb előnye a hagyományos sugárkezeléshez képest, hogy a tér minden irányában szabadon képes mozogni, így lehetőség van a légzőmozgások valós idejű követésére és a legkisebb elmozdulás korrekciójára, amely a „mozgó” daganatok (tüdő, máj, vese) esetében kulcsfontosságú, emellett sokkal több irányból képes megcélozni a daganatokat, aminek köszönhetően minimalizálódik az egészséges szövetek sugárterhelése (2).

Egyéb tumorokhoz hasonlóan a melanoma malignum metasztázisainak sugárterápiás kezelésében szintén sikerrel alkalmazható a CyberKnife-készülék.

### Esetismertetés

40 éves nőbetegünk jobb felkarjáról 2016-ban történt primer melanoma excisio. SLNB a jobb axillában igazolt metasztatikus nyirokcsomót, blockdissectio történt, ami 2/10 nyirokcsomóban igazolta a melanoma metasztázist. 18×2,5 Gy posztoperatív irradiációt kapott a jobb axillaris és supraclavicularis régióra. Interferonterápiát az anamnézisben szereplő hydrocephalus internus és epileptiform rosszsullétek miatt nem kapott. 2018 szeptemberében fejfájás, szédülés miatt koponya MR-vizsgálat készült, amely igazolta az agyi metasztázist (bal oldali hátsó törzsdúci régióban 37×33×33 mm-es) (1., 2. ábra).

Műtét a lokalizáció, illetve a hydrocephalus kapcsán bevezetett sönt miatt

### 1. ábra: Horizontális sík. A hátsó törzsdúci régióban 37×33×33 mm-es metasztasis



<sup>1</sup>Országos Onkológiai Intézet Onkodermatológiai Osztály,

<sup>2</sup>Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ,

<sup>3</sup>Országos Onkológiai Intézet Onkológiai Képző és Invazív, Diagnosztikai Központ, Budapest

**2. ábra: Sagittális síkban mutatja az 1. ábrán jelzett metastasist**



nem jött szóba. Betegünk CyberKnife sugárkezelése 3×8 Gy dózisban megtörtént, ezt követően szisztémás BRAF-MEK-inhibitor-terápiát (Tafinlar-Mekinist) kezdtünk. Kontroll képalkotó vizsgálaton (12. heti és 24. heti CT-

**3. ábra: Horizontális sík. 24. hetes kontroll CT-vizsgálaton a képlet 12×11 mm-re csökkent**



**4. ábra: Sagittális síkban mutatja a 3. ábrán jelzett képletet**



vizsgálat) jelentős parciális remissziót észleltünk (a metasztázis a 24. hétre 12×11 mm-re csökkent) (3., 4. ábra). 15 hónap után lokális recidíva lépett fel. A betegnél vitális indikáció miatt műtét történt. A műtét után egy hónappal a bal parietalis régióban 35×20 mm-es novum góc jelent meg, amire ismét 5×6 Gy besugárzást kapott CyberKnife-készüléken.

### Megbeszélés

A fiatal – figyelembe véve a hydrocephalust és a behelyezett söntöt, – irrezekábilis cerebrális metasztázissal észlelt betegnél a CyberKnife kezelést követő 12. és 24. héten BRAF-MEK-inhibitor-kezelés mellett csaknem komplett remisszió lépett fel.

Szisztémás terápiákkal együtt alkalmazva a sztereotaxiát, különböző szempontokat kell figyelembe venni. Szinkron sugárterápia általában nem ajánlott, a célzott BRAF-MEK-inhibitor-terápia mellett a gyógyszerek radioszenzitíváló hatása miatt. Sztereotaxiás besugárzás előtt egy nappal a kezelést fel kell függeszteni és egy nappal a kezelés befejezése után lehet folytatni.

Az immunterápia sugárkezeléssel szinergista hatását egyre több kísérleti és klinikai eredmény bizonyítja, ami a lokálisan kezelt daganat mellett a tőle távol eső malignus képletekre is hat.

Egy retrospektív vizsgálat 1104 agyi áttétes melanomás beteg adatait dolgozta fel, akik közül 912 beteg sugárterápiát kapott monoterápiaként, 192 beteg pedig immunterápiával kombinálva. A teljes túlélést pozitívan befolyásolta a fiatal életkor, a kevesebb társbetegség, az extracranialis terjedés hiánya, és az immunterápiával kombinált sztereotaxiás sugárkezelés. A medián teljes túlélés 11,1 (8,9-13,4) hónap volt a kombinált radioimmunterápiával, míg csak 6,2 (5,6-6,8) hónap monoterápiaként alkalmazott sugárkezelés esetén (3).

Évtizedek óta ismert egy ritka jelenség, amikor az irradiált daganat mellett

a szervezetben távolabb eső helyen is tapasztalnak tumorelles választ, ez az úgynevezett absztopális hatás.

A legutóbbi tapasztalatok azt mutatják, hogy a sugárzás által kiváltott absztopális hatás kialakulása függ a beteg immunrendszerétől. Amennyiben ez bebizonyosodik, úgy a kombinált radioimmunterápia segíthet legyőzni a daganat immunescape mechanizmusát és növelheti a terápiás választ. Preklinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az ionizáló sugárzás növeli a T-sejtek daganat elleni vigilanciáját. Egy másik elmélet szerint az absztopális hatás, a besugárzott tumorban, az elpusztított rosszindulatú malignus sejtekből kijutó neoantigének által aktivált immunrendszer hatására alakul ki. Intézetünk CyberKnife készüléke újabb előrelépést jelent a daganatok, így a melanoma sugárterápiájában is.

Kezdeti eredményeink, mintegy 25 beteg esetében arra utalnak, hogy a CyberKnife-technika hozzájárulhat a szisztémás terápia eredményességéhez, a beteg hosszabb túléléséhez (4). Az ismertett komorbid beteg 17 hónapos túlélése is ezt bizonyítja. További, nagyobb betegszámú klinikai tapasztalatok szükségesek a pontos indikáció meghatározásához, további eredmények eléréséhez melanómában is.

### IRODALOM

1. Ascierto PA, Flaherty K, Goff S. Emerging Strategies in Systemic Therapy for the Treatment of Melanoma. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2018. doi:10.1200/edbk\_199047
2. Jánváry LZ, Ferenczi Ö, Takácsi-Nagy Z, Bajcsay A, Polgár C. [Application of CyberKnife stereotactic radiosurgery in the treatment of head and neck cancer]. *Magy Onkol*. 2018.
3. Gabani P, Fischer-Valuck BW, Johanns TM, et al. Stereotactic radiosurgery and immunotherapy in melanoma brain metastases: Patterns of care and treatment outcomes. *Radiother Oncol*. 2018. doi:10.1016/j.radonc.2018.06.017
4. Kispál M, Jánváry L., Baranyai F., Czirbesz K, Pánczél G., Imrédi E., Danyi T., Balatoni T. Liskay G. Cyberknife kezelés IV-es stádiumú melanómában. A Magyar Onkológusok Társaságának XXXIII. Kongresszusa, Magyar Onkológia 63. évfolyam, 2019. November, 1. Szupplementum. 35. oldal.

# CyberKnife és lineáris gyorsító alapú sztereotaxiás sugárkezelés alkalmazása melanómában

JÁNVÁRY ZSOLT LEVENTE<sup>1,3</sup>, KISPÁL MIHÁLY<sup>2,3</sup>

Országos Onkológiai Intézet, <sup>1</sup>Sugárterápiás Központ, <sup>2</sup>Onkodermatológiai Osztály, <sup>3</sup>Nemzeti Tumorbilógiai Laboratórium, Budapest

A publikáció létrejöttét a Nemzeti Tumorbilógiai Laboratórium projekt (NLP-17) támogatta

## Levelezési cím:

Dr. Jánváry Zsolt Levente, Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9., e-mail: janvary.levente@oncol.hu, tel.: +36-1-224-8600/3613

## Közlésre érkezett:

2022. április 25.

## Elfogadva:

2022. május 28.

A technológia fejlődésével a melanóma ellátásában egyre nagyobb hangsúlyt kap a sugárterápiás kezelés célzott, nagy pontosságú válfaja: a sztereotaxiás sugárterápia. Ezeket a kezeléseket szoliter vagy oligometasztázisok lokális kezelésében lehet eredményesen használni, mellyel a korábbi, hagyományos irradiációnál sokkal nagyobb biológiai hatású, tumorrögzítő sugárdózisokat lehet leadni. Áttétes melanóma esetében a mára már háttérbe szorult kemoterápiák mellett a folyamatosan bővülő, célzott és immunterápiás lehetőségeknek köszönhetően még a metasztatikus esetekben is egyre jobb túlélési idők várhatók, melyek miatt a daganatgócokat érdemes lokális kezeléssel ellátni, így ez a megközelítés mára a klinikai rutin része lett. Közleményünkben szeretnénk összefoglalni a melanóma ellátásában alkalmazott nemzetközi sztereotaxiás sugárterápiás irodalmi vonatkozásokat, és ismertetni a kapcsolódó fogalmakat, mint például oligometasztázis, abszkopális hatás vagy a célzott irradiáció és modern szisztémás kezelések kombinálása. *Magy Onkol 66:127-133, 2022*

**Kulcsszavak:** melanóma, oligometasztázis, sztereotaxiás sugárkezelés, CyberKnife, lineáris gyorsító

*Stereotactic radiotherapy gains more and more importance in the management of malignant melanoma, owing to technical developments of recent years. This approach might be applied with success in solitary or oligometastatic cases, since the deliverable biological dose is far higher than that of conventional radiotherapy. Beyond chemotherapy of decreasing importance, there is a widening range of new targeted and immunotherapy agents, leading to longer survival times even in disseminated stages. This latter underlines that it is worth to treat metastatic lesions locally, making this strategy part of present clinical routine. The authors summarize relevant literature of stereotactic radiotherapy in malignant melanoma, and describe related concepts such as oligometastases, abscopal effect or the combination of radiosurgery with modern systemic therapies.*

*Jánváry ZL, Kispál M. Stereotactic radiotherapy with CyberKnife and linear accelerator in the management of malignant melanoma. *Magy Onkol 66:127-133, 2022**

**Keywords:** melanoma, oligometastases, stereotactic radiotherapy, CyberKnife, linear accelerator

## BEVEZETÉS

A klasszikus megközelítésben a radiorezisztensnek tartott melanóma kezelésében a sugárterápia egyrészt a műtétilag eltávolított primer daganat helyének (ritkán, irrezekábilis daganatnál magának az elváltozásnak) felszínes technikákkal történő besugárzásában kap szerepet, másrészt a nyirokregiók ellátásában, mely utóbbihoz konvencionális technikájú, nagyobb áthatolóképességű fotonirradiációt alkalmazunk. A IV-es stádiumú, metasztatikus melanóma prognózisa rossz, ellátása általában szisztémás kezeléssel alapul, mely mellett a sugárterápia az áttétek palliatív kezelésekként alkalmazható.

Azonban az új szisztémás kezelések megjelenésével (pl. BRAF-MEK gátló célzott terápia és az immunellenőrzőpont-gátlók) mind a progressziómentes, mind a teljes túlélés terén javuló klinikai eredmények jelentkeznek (1–5), melyek miatt a szoliter vagy kevés (oligo) számú lézióval bíró betegek esetén a metasztázisok helyi, agresszív kezelése egyre nagyobb hangsúlyt kap. Ebben természetesen a sugárkezelés mellett a sebészi, és egyéb nem sebészi terápiák is alkalmazhatók, mint pl. a termoabláció, melyek együttesen jelentősen meg tudják hosszabbítani az első vagy akár többedvonásban alkalmazott terápiák hatékonyságát. Oligometasztázisoként a legtöbbször 3–5 vagy annál kevesebb számú áttétet értenek, melyek lokális agresszív ellátása hosszabb, tartós remisszióhoz vezethet, és akár a teljes túlélést is javíthatja (6–11). Az oligometasztázisok szisztémás terápiával elért remissziója vagy stabilitása utáni megjelenése az oligoprogresszió. Oligoprogresszióknak nevezzük azon állapotokat, amikor szisztémás gyógyszeres kezelés alatt álló, akár kiterjedt többszervi áttétes betegek esetében is csak néhány tumoros lokalizációban észlelhető növekedés. Ilyen eseteknél az áttétek lokális ablatív ellátása időnként arra is szolgál, hogy az adott szisztémás kezelést folytatni lehessen. Az oligometasztázisok leggyakoribb predilekciós helyei a központi idegrendszer, tüdő, nyirokcsomók, máj és csigolyák, szubkután szövetek.

## SZTEREOTAXIÁS SUGÁRTERÁPIA

A közleményünk középpontjában álló sugárterápiás megközelítés, az ún. sztereotaxiás sugárterápia vagy sugársebészet nem új keletű. Elve, hogy nagyszámú, különböző irányból adott, nagy áthatolóképességű (foton) sugárnyalábokat alkalmaznak, melyek egyenként gyenge dózisirészesedéssel, de a metszéspontban összegződve, radikális, tumorroncóló hatást tudnak elérni. Mindeközben a környező ép szövetek az előírt dózishoz képest csak alacsonyabb, tolerábilis dózist kapnak, így az eljárás okozta mellékhatások általánosságban véve enyhék (vagy nincsenek), a súlyos szövődmények kockázata pedig alacsony. Évtizedek óta alkalmazott eljárás az ún. Gamma Knife irradiáció, amely intrakraniális áttétek kezelésére alkalmazható. A besugárzást nagyszámú apró, kobaltizotóp sugárforrás, míg a pontosságot a koponyacsont-hoz erősített sztereotaxiás keret biztosítja, mely utóbbi a tervezéshez készülő képalkotó elkészítésétől a tervezésen

át egészen a kezelés végéig identikusan biztosítja a célterület lokalizálását. Az extrakraniális elhelyezkedésű áttétek ellátása hasonló pontossággal akkor vált lehetővé, amikor az ívterápiára képes lineáris gyorsítók (linear accelerator, LINAC) képezérlése a beépített cone-beam CT-nek köszönhetően képessé vált a milliméteres felbontású lágyszövet-megjelenítésre. A legtöbbször 6 MV energiájú fotonnyalábokból felépülő dózis koncentrátságát és az ép szövetek védelmét szolgálja a multileaf-kollimátor és az intenzitásmodulált dózistervezés-kivitelezés. Az 1990-es évek végén kifejlesztett, az 2010-es évekre világszerte elterjedt CyberKnife (CK) (Accuray Inc., Sunnyvale, CA) robotkaros besugárzót célzottan a sztereotaxiás kezelésekre végzésére tervezték, mellyel folyamatos képezérlés mellett valósítható meg mind a koponyán belüli, mind a test bármely területén elhelyezkedő célterület ellátása (12, 13). A korábban elérhető megoldásokhoz képest a CK technológia legfontosabb újdonsága, hogy a robotkarnak köszönhetően a tér minden irányában szabadon tud mozogni. Ez a szabadsági fok teszi lehetővé a kezelés alatti folyamatos légzőmozgás-követést (respiratory tracking) mellkasi, hasi elhelyezkedésű daganatok esetén. A CyberKnife nemcsak a besugárzás kezdetén, hanem teljes időtartama alatt alacsony dózisu RTG-képalkotó rendszerrel vizsgálja a kezelendő célterület csontos struktúráit, vagy az előzetesen beültetett apró képezérlő aranymarkereket, és amennyiben bármilyen elmozdulást vagy akár csak elfordulást észlel, arra azonnal reagál a sugárnyaláb irányának korrigálásával.

A sztereotaxiás sugárterápia klasszikusan egyszeri, nagy dózisban adott kezelés, melyre általában a sugársebészet (radiosurgery, SRS) kifejezést használják. Sugárérzékenyebb szövetekben és radioszenzitív szervek közelében elhelyezkedő daganatok ellátásánál az ép szövetek védelmére az egyszeri sugársebészethez hasonló technikával, de több kisebb részletben (jellegzetesen 3–8 alkalom) elosztva lehet leadni a kezelést, ezt nevezik frakcionált sztereotaxiás sugárkezelésnek (SRT). Bár a frakciódózis alacsonyabb, még így is messze meghaladja a hagyományos sugárterápiás megközelítés során alkalmazott 2 Gy-t. Stereotactic Body Radiation Therapy-nak (SBRT) az extrakraniális célterületre adott célzott sugárterápiát nevezzük.

Az eljárás következő bekezdésekben részletezett klinikai eredményessége más megvilágításba helyezi azt a korábbi dogmát, miszerint a melanóma radiorezisztens daganat, köszönhetően nyilvánvalóan annak a magas biológiai hatékonyságnak, amit a konvencionális sugárterápiával maximalizálható legmagasabb dózisokhoz képest le lehet adni. A sztereotaxiás sugárkezelés nagy előnye továbbá, hogy nem invazív, és a rövid eljárás miatt nagyszerűen programozható pl. a szisztémás kezeléseknél szünetében. Hatékonyságának köszönhetően már a legmagasabb nemzetközi irányelvekbe is bekerült az SRT/SBRT a melanóma oligometasztatikus eseteinek ellátásában (14). Az alábbiakban a legfontosabb lokalizációkban részletesen áttekintjük az egyre bővülő, elérhető klinikai eredményeket.

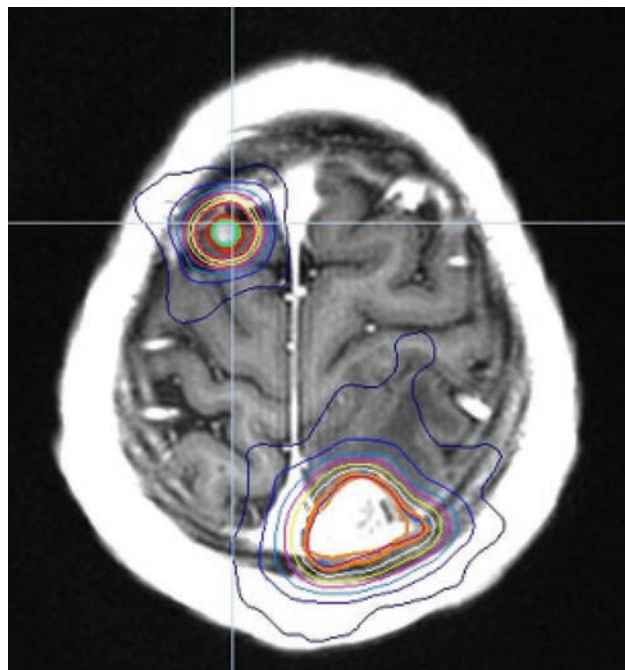


### AGYI ÁTTÉTEK SRS/SRT KEZELÉSE

Tekintettel a melanóma magas agyi metasztatizáló hajlamára, a klinikai követés elengedhetetlen része a protokoll szerinti intrakraniális képalkotók végzése, annak érdekében, hogy az áttétek minél korábban kerüljenek felismerésre. A műtéti eltávolítás (mely kombinálható posztoperatív sugárterápiával) elsősorban tünetképző és/vagy térfoglalást okozó, illetve szoliter, felszínebben elhelyezkedő elváltozások esetén jön szóba. Ezen betegek szelektált, más áttéttel nem rendelkező csoportjánál ez túlélési előnyt jelenthet [15]. Korábbi adatokból ismert, hogy amennyiben a műtetre nem alkalmas betegeknél csupán palliatív célú teljes agyi besugárzás (WBRT) történik, a medián túlélésben mindössze 3,6–4,8 hónap várható [16].

Nemcsak a melanóma, hanem más primer kiindulású tumorkok agyi disszeminációjának ellátása során felmerülő, sokat vitatott szempont a WBRT okozta késői neurokognitív deficit kérdése. Ennek kapcsán kettős problémáról beszélhetünk: egyrészt míg a 10×3 Gy teljes agyi besugárzás formájában leadható, még biztonságos legmagasabb dózisu kezelés biológiai effektív dózisa (BED10=39 Gy) messze elmarad az 1×20 Gy dózisu SRS kezelésétől (BED10=60 Gy), addig a WBRT természetesen sokkal nagyobb térfogatú egészséges szövetet érint, kvázi feleslegesen. Egy tanulmányban, amely a melanóma mellett másik két, radiorezisztensnek tartott daganat (szarkóma és vesetumor) agyi áttéteinek WBRT vs. SRS ellátását vizsgálta a kognitív funkció szempontjából, jelentős előnyt találtak az SRS javára: a memória mérhető romlása rendre 52 vs. 24% százalékban jelentkezett [17]. A fentiek miatt egyre szélesebb körben elterjedt az a klinikai megközelítés, hogy oligometasztikus/oligoprogresszív agyi érintettségben, amíg lehet, a góccok szelektív lokális ellátását részesítjük előnyben, akár metakron megjelenés esetén, több kurzusban is.

Történelmi okok miatt az agyi SRS területén a gammakés SRS-sel áll rendelkezésre a legrégebbi tapasztalat. Az egyik legnagyobb betegszámú tanulmányban 333 betegnél összesen



1. ÁBRA. Duplex agyi áttét CyberKnife 1 frakciós sugársebészeti terve

1570 áttét kezelését elemezték, melynek eredményeként az elváltozások 94,3%-ában lokális tumorkontrollt értek el [18].

Lineáris gyorsítóval és CyberKnife-fal együlékes és fracionált kezeléseket is végezhetőek (1. ábra). A leggyakrabban alkalmazott dozírozás az 1×18–22 Gy, ill. 3×10 Gy. Melanóma oligometasztázisainak célzott sugárkezelésével kimagasló, 72–100%-os 1 éves lokális tumorkontroll, és 8–10 hónapos teljes túlélés érhető el [19–24] (1. táblázat).

A melanómaáttétek bevezetésre való hajlama ismert jelenség. Bauer-Nilsen és mtsai tanulmányukban arra mutattak

1. TÁBLÁZAT. Melanóma agyi oligometasztázisai sztereotaxiás sugárkezelésének klinikai eredményei

Szerző	Technika	Betegszám/léziószám	Dózis (Gy)	Eredmények
Lesueur*[19]	CK	60/193	1×20, 3×10 vagy 6×6	OS: 9,6 hó 1 év LC: 74%
Hara*[20]	CK	62/145	átlag: 1×20 [14–24]	OS: medián 8,3 hó 1 év LC: 87%
Christ [21]	CK	103/381	medián 1×22	OS: medián 7,6 hó 1 év LC: 72%
Rades [22]	CK vs. LINAC	36	1×20 vs. 3×10	1 év LC: 72%
Rades [22]	CK vs. LINAC	18	1×21–22,5	1 év LC: 100% 1 év OS: 49%
Kessel [23]	LINAC	83/173	1×18–20	OS: medián 9,7 hó 1 év LC: 86%, 2 év LC: 72%
Frakes# [24]	LINAC	28/149	medián 24 [15–24]	OS: medián 7,6 hó 1 év LC: 82,2%

\*melanóma+vesesejtes karcinóma vegyesen, #>5 metasztázis, OS: teljes túlélés, LC: lokális tumorkontroll

rá, hogy ez a jelenség a klinikai eredményességet jelentősen rontja: a hemorrágiás agyi metasztázisok lokális kontrollja SRS után 6 hónappal csak 43% volt, szemben a szolid elváltozásoknál tapasztalt 83%-kal [25].

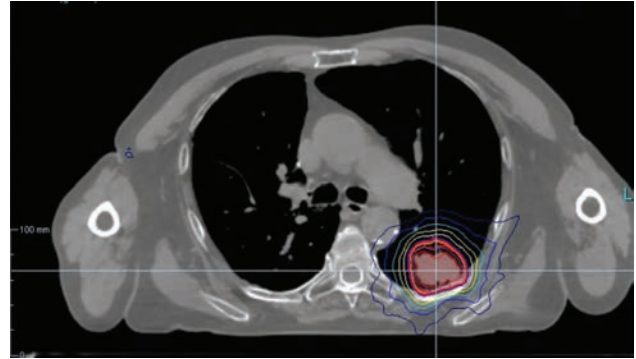
### EXTRAKRANIÁLIS ÁTTÉTEK SBRT-JE

Miközben a melanóma agyi áttéteinek sztereotaxiás sugárkezeléssel kapcsolatos irodalma viszonylag gazdag, addig extrakraniális lokalizációkban jóval kevesebb szervspecifikus publikáció található. A technika ilyen irányú alkalmazása összességében jó lokális eredményességgel jár. Az eljárás alkalmazható malignus melanóma tüdő-, máj-, nyirokcsomó-, csont- és mellékvese-metasztázisainak kezelésére (2–6. ábra). A dozírozás azonban az intrakraniálisan alkalmazottnál sokkal nagyobb variációt mutat az egyes lokalizációk, ill. munkacsoportok között. Ennek a jelenségnek az egyik magyarázata, hogy az áttétekkel érintett szervek sugárérzékenysége különböző, illetve a célterület közvetlen közelében elhelyezkedő magas sugárérzékenyséű védendő szervek (pl. gerincvelő, bél) korlátozzák a leadható dózist.

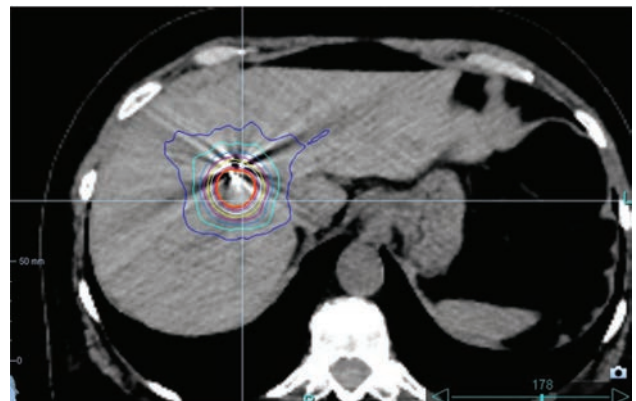
Franceschini és mtsai összesen 38 elváltozással 31 beteget kezeltek SBRT módszerrel, melyből 52%-nál tüdőáttétek, a többieknél közel egyenlő arányban máj- és nyirokcsomóáttétek álltak fenn. Tüdőáttétek esetén a leggyakrabban alkalmazott dozírozás a  $4 \times 12$  Gy és a  $8 \times 7,5$  Gy, májáttéteknél  $3 \times 25$  Gy volt. Nyirokcsomóáttéteknel teljesen egyedi dózisokat alkalmaztak a  $3 \times 18$  Gy-től a  $6 \times 7,5$  Gy-ig. A kezelés helyikont-



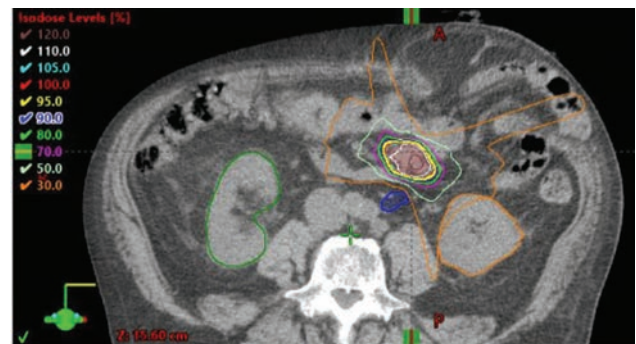
2. ÁBRA. Tüdőmetasztázis lineáris gyorsítóval végzett CT-képvezérelt íterápiás SBRT kezelésének terve



3. ÁBRA. Szubpleurális tüdőáttét légzéskövető CyberKnife SBRT terve



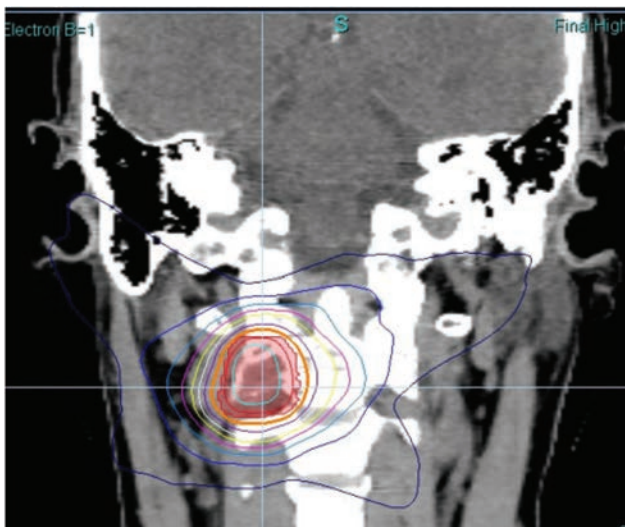
4. ÁBRA. Szoliter májmetasztázis CyberKnife-fal végzett, légzéskövető SBRT kezelésének terve. A képen a célterületben látható fehér képlet a mozgáskövetéshez beültetett aranymarker által okozott fémes műtermék



5. ÁBRA. Lineáris gyorsítóval végzett SBRT sugárkezelés terve hasi nyirokcsomó-metasztázisban

roll-aránya kiemelkedő volt: 1 évnél 96,6%, ill. 2 évnél 82,8%. A medián teljes túlélés 10,6 hó, az 1 éves 41% volt [26].

Egy másik vizsgálatban az SBRT (68 beteg) és a hagyományos/hipofrakcionált (56 beteg) technikákat hasonlították össze melanóma áttéteinek ellátásában. Az előbbi csoportban a medián dózis 50 Gy, az utóbbinál mindössze 30 Gy volt. Az 1 éves metasztázisprogresszió 17% volt (SBRT 6% vs. kon-



6. ÁBRA. Nyaki csigolya jobb oldalsó ívére lokalizálódó, gerincsatorná-ba nem terjedő csontmetasztázis CyberKnife SBRT kezelésének terve

vencionális 31%). Ezen túl, mind az 1 éves regionális (5% vs. 29%,  $p < 0,01$ ), mind a távoli progresszió (75% vs. 89%,  $p < 0,01$ ) tekintetében kedvezőbb volt az SBRT. A teljes betegcsoport medián túlélése 15,6 hónap volt [27].

Stinauer és mtsai melanóma és vesesejtes karcinóma tüdő-, máj-, és csontátteinek SBRT kezelését végezték (30 beteg, 53 lézió). Az alkalmazott dózissémák a következők voltak: 40–50 Gy 5 frakcióban ( $n=23$ ) vagy 42–60 Gy 3 frakcióban ( $n=30$ ). A 18 hónapos lokális kontroll 88%-nak bizonyult. A különböző dozírozások összehasonlítására valamennyi kezelést az 1 frakcióban adott ekvivalens dózisra (SFED: single fraction equivalent dose) számították át. A magas dózisos alkalmazásának egyértelmű előnyét állapították meg. A 2 éves lokális tumorkontroll (LC) 100% volt a SFED  $\geq 45$  Gy csoportban, míg 54% SFED  $< 45$  Gy betegeknél [28].

#### PRIMER MELANÓMÁK SZTEREOTAXIÁS SUGÁRKEZELÉSE

A legtöbb megjelenési formájában a primer melanóma (pl. bőr, hüvely, tápcsatorna kiindulás) sugárkezelésére a sztereotaxiás sugárkezelés nem alkalmazható. Azonban bizonyos speciális primer lokalizációkban – amint ezt a következőkben részletezzük – a célzott irradiáció mégis szóba jöhet.

#### Uveális melanóma ellátása sztereotaxiás irradiációval

Az uveális melanóma felnőttkorban a leggyakoribb malignus intraokuláris daganat, mely az esetek többségében az érhártya (koroidea) területéről indul ki. A sebészi és lézerterápia mellett a kontakt bétasugárzó (ruténium) applikátorral történő kezelése szintén régóta alkalmazott eljárás.

Elsősorban az előbbi közelterápiás kezelésre nem alkalmas elváltozásoknál alkalmazható sikeresen a sztereotaxiás sugárkezelés. Ez történhet Gamma Knife-fal, illetve, amióta a sugárbiológiai vizsgálatok a frakcionált kezelés vélhető

előnyeit igazolták, egyre jobban előtérbe kerül a lineáris gyorsító és a CyberKnife alapú SRT. A szemmozgások okozta célzási bizonytalanság kiküszöbölésére retrobulbáris anesztézia vagy speciális monitorozó rendszer szükséges. A müncheni CyberKnife centrumban kiváló recidívamentességet értek el uveális melanómában egyszeri 18–22 Gy leadásával [29]. LINAC technikával a legelterjedtebb frakcionálás a 4–5 $\times$ 10–12 Gy, mellyel rendkívül ígéretes, többéves, 90% feletti helyi tumorkontrollt figyeltek meg [30–32].

#### Orrüregi-ormelléküregi melanóma SBRT kezelése

A sztereotaxiás sugárterápia egy olyan rendkívül ritka lokalizációban is felmerülhet, mint primer orrüregi-ormelléküregi melanóma. A speciális sugárterápiás technika alkalmazását elsősorban a leadható magasabb biológiai dózis és a hagyományos teleterápia számára nehezen megközelíthető anatómiai viszonyok (szem, látóidegek, központi idegrendszer közelsége) támasztják alá. A szakirodalomban jelenleg néhány betegre korlátozódó esetismertetések érhetőek el, kiváló lokális eredményességgel. Az alkalmazott dózisos 1 $\times$ 15 Gy lineáris gyorsítóval, illetve 3 $\times$ 10 Gy, 5 $\times$ 7 Gy vagy közel 5 $\times$ 8 Gy CyberKnife-fal [33–35].

#### MODERN SZISZTÉMÁS KEZELÉSEK ÉS SUGÁRTERÁPIA KOMBINÁLÁSA

A szisztémás kezelésre adott terápiás válasz előrehaladott melanómában meglehetősen heterogén, nem mindig tartós, így szükség lehet kiegészítő terápiás modalitások alkalmazására, különösen oligoprogresszió esetén. A sztereotaxiás sugárkezelés egy ilyen, hatékony kiegészítő terápiának bizonyult az immun- és a célzott terápiával kezelt, áttétes melanómás betegek esetében.

A különböző tumorok számos mechanizmussal próbálják meg kijátszani az immunrendszer működését (ún. immune escape). Ennek során csökken az MHC-expresszió, stimulálódik a gátló ligandumok és citokinek termelődése, felfaporodnak a mieloid eredetű szuppresszor-sejtek, ami együttesen immunszuppresszív hatást fejt ki [36]. Az említett immunszuppresszió következtében csökken az antigénprezentáció, és az immunrendszer nem ismeri fel a fejlődő daganatsejteket. Az ionizáló sugárzás hatására azonban a tumorsejtek felszínén fokozódik az MHC-I-expresszió, ezáltal lehetővé teszi a hatékonyabb antigénprezentációt és növeli a tumorsejtek láthatóságát a citotoxikus T-sejtek számára. A közvetlen daganatellenes hatás mellett a sugárterápia aktiválja mind a veleszületett, mind a szerzett immunitást többek között a cGAS-STING (cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes) jelátviteli útvonalon keresztül. A STING jelátviteli útvonal, mivel közvetlenül az I-es típusú interferonok termelődését segíti elő, kritikus szerepet játszik a daganatellenes immunitásban [37–39]. A sugárterápia és az immunterápia szinergizáló hatását a STING jelátviteli útvonal aktiválásán, a tumorantigének felismerhetőségének növelésén és a tumor mikro környezetének modulálásán



keresztül fejt ki, ezáltal hatékonyan leplezi le a rejtőző tumorsejteket és láthatóvá teszi őket mind az adaptív, mind a veleszületett immunitás számára [40]. Több tanulmány kimutatta a különböző immunellenőrzőpont-gátlókkal együtt alkalmazott sztereotaxiás sugárkezelés eredményes hatását. Egy 2021-ben megjelent retrospektív tanulmány 44 vizsgálatból összesen 2498 melanómás beteg adatait vetette össze, melynek során azt állapították meg, hogy hosszabb teljes túlélést sikerült elérni azoknál a betegeknél, akik az immunterápia mellett kiegészítő sztereotaxiás sugárterápiában részesültek, az egyedüli immunterápiával összehasonlítva. A kezelés mellett észlelt mellékhatások nem voltak szignifikánsan nagyobbak, mint monoterápia esetén [41]. Egy másik vizsgálatban 1104, IV-es stádiumú melanómás beteg adatait dolgozták fel, ahol multivariációs analízissel megállapították, hogy az immunterápia és a sztereotaxiás besugárzás együttesen jelentősen jobb teljes túlélést biztosított [42]. Ezek az eredmények kisebb betegszámú vizsgálatokban is megfigyelhetők. A heidelbergi egyetem munkatársai által készített retrospektív analízis [36 melanómás beteget vizsgáltak, akik 66 agyi metasztázisra kaptak sztereotaxiás sugárkezelést szisztémás immunellenőrzőpont-gátló kezelés mellett] és a georgetown-i orvosi egyetemen végzett vizsgálat [87 melanómás beteg, 309 kezelt agyi metasztázissal] is arra a következtetésre jutott, hogy a kombinációban alkalmazott immun- és sztereotaxiás sugárterápia jelentősen javította a túlélési értékeket [43, 44].

A sugárkezeléssel szimultán alkalmazott célzott, BRAF-MEK gátló terápia azonban radioszenzitizáló hatással bír, mivel a MAP/Erk szignáltranszdukciós útvonal gátlása következtében a sejteket G1 fázisban tartják, ami a sejtciklus leginkább sugárérzékeny állapota. Ennek következtében csökken a DNS-repair, potenciálisan végzetes DNS-károsodás és fokozott sugárterápia-indukált apoptózis alakul ki [45]. A radioszenzitizálás erősítheti a terápia hatékonyságát, ugyanakkor súlyosabb mellékhatásokhoz vezethet. Több esetben írtak le pneumonitist [46], bélperforációt, parenhimás szervi vérzéseket [45] és hemotoraxot [47] azokban az esetekben, amikor a sugárterápia és a BRAF-MEK gátló kezelés szimultán történt. Egy másik retrospektív tanulmányban, 161 beteg közül a kezelt betegek egyharmadában észleltek súlyos akut radiodermatitist [48]. Ennek megfelelően a nemzetközi irányelvek alapján, frakcionált sugárkezelésnél BRAF-MEK gátlók esetében a sugárkezelés előtt és után egyaránt három napig fel kell függeszteni a gyógyszer szedését, míg sztereo-

taxiás sugársebészeti és sugárterápiás beavatkozásnál ez egy napra csökken [45].

Az utóbbi évtizedekben egyre szélesebb körben tanulmányozott sugárbiológiai jelenségek a bystander és az abszropális hatás. A bystander effektus olyan megfigyelést takar, hogy esetenként az ionizáló sugárzással nem közvetlenül érintett sejteknél is megjelenik biológiai hatás [49].

A másik jelenség, amikor a klinikusok az eredetileg sugárterápiával kezelt léziótól távolabbi, nem irradiált lokalizációkban mutattak ki daganatpusztulást. Ez az úgynevezett abszropális hatás, aminek bár a pontos molekuláris okai jelenleg még nem ismertek, de a tapasztalatok alapján az immunrendszer fokozott aktiválódása nagymértékben szerepet játszik a kialakulásában [50]. Amennyiben ez igaznak bizonyul, úgy a sugárterápiával kombinált immunterápia hatékony megoldás lehet a különböző daganatsejtek immunrendszert elkerülő mechanizmusainak kivédéséhez, ezáltal meghosszabbítva a terápia választ számos malignus kórképben, így metasztatikus melanómában is. Különböző preklinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az ionizáló sugárzás növeli a T-sejtek daganatellenes aktivitását. Egy másik elmélet szerint a direkt antitumorális hatást kifejtő ionizáló sugárzás következtében a besugarazott léziókban elpusztult daganatsejtekből felszabaduló neoantigének aktiválhatják az abszropális hatást [51–53]. Több esetbemutatás és retrospektív vizsgálat eredménye is arra a következtetésre jutott, hogy immunellenőrzőpont-gátlók által fokozott immunrendszeri aktivitás és a párhuzamosan alkalmazott sztereotaxiás sugárterápia együttesen nagyobb eséllyel váltja ki az abszropális hatást, ennek a szinergizáló hatásnak a következtében pedig jobb túlélési értékeket biztosít IV-es stádiumú melanómás betegek esetében is [54–57].

## ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt években bekövetkezett paradigmaváltás hatására még IV. stádiumú melanómában is mind gyakrabban alkalmazott eljárás a lokális ablatív sugárterápia, mellyel hosszan tartó tünet- és progressziómentesség, ill. akár túlélési előny is elérhető, különösen az új, modern szisztémás kezelésekkkel kombinálva. Nemzetközi ajánlások és nemzetközi szakirodalom támasztja alá a sztereotaxiás sugárkezelés alkalmazását oligometasztatikus, jó állapotú betegeknél.

Az Országos Onkológiai Intézetben mind a CyberKnife, mind a lineáris gyorsító alapú SRS/SBRT technika elérhető, alkalmazásuk mára a klinikai rutin része malignus melanóma áttéteinek ellátásában.

## IRODALOM

1. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 369:134–144, 2013
2. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 32:1020–1030, 2014

3. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 373:23–34, 2015
4. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 372:2006–2017, 2015
5. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment. *N Engl J Med* 374:1223–1235, 2016



- ment [CheckMate 037]: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:375–384, 2015
6. Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg* 181:193–201, 1995
  7. Essner R, Lee JH, Wanek LA, et al. Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Arch Surg* 139:961–966, 2004
  8. Feun LG, Gutterman J, Burgess MA, et al. The natural history of resectable metastatic melanoma [stage IVA melanoma]. *Cancer* 50:1656–1663, 1982
  9. Martinez SR, Young SE. A rational surgical approach to the treatment of distant melanoma metastases. *Cancer Treat Rev* 34:614–620, 2008
  10. Ollila DW, Hsueh EC, Stern SL, et al. Metastectomy for recurrent stage IV melanoma. *J Surg Oncol* 71:209–213, 1999
  11. Wong SL, Coit DG. Role of surgery in patients with stage IV melanoma. *Curr Opin Oncol* 16:155–160, 2004
  12. Gibbs IC. Frameless image-guided intracranial and extracranial radiosurgery using the Cyberknife robotic system. *Cancer Radiother* 10:283–287, 2006
  13. Kilby W, Doolley JR, Kuduvali G, et al. The CyberKnife robotic radiosurgery system in 2010. *Technol Cancer Res Treat* 9:433–452, 2010
  14. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cutaneous\\_melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf)
  15. Harrison BE, Johnson JL, Clough RW, et al. Selection of patients with melanoma brain metastases for aggressive treatment. *Am J Clin Oncol* 26:354–357, 2003
  16. Fife KM, Colman MH, Stevens GN, et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol* 22:1293–1300, 2004
  17. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 10:1037–1044, 2009
  18. Liew DN, Kano H, Kondziolka D, et al. Outcome predictors of Gamma Knife surgery for melanoma brain metastases. *J Neurosurg* 114:769–779, 2011
  19. Lesueur P, Lequesne J, Barraux V, et al. Radiosurgery or hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases from radioresistant primaries (melanoma and renal cancer). *Radiat Oncol* 13:138, 2018
  20. Hara W, Tran P, Li G, et al. Cyberknife for brain metastases of malignant melanoma and renal cell carcinoma. *Neurosurgery* 64[2 Suppl]:A26–32, 2009
  21. Christ SM, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases from malignant melanoma. *Surg Neurol Int* 6[Suppl 12]:S355–365, 2015
  22. Rades D, Sehmisch L, Huttenlocher S, et al. Radiosurgery alone for 1–3 newly-diagnosed brain metastases from melanoma: impact of dose on treatment outcomes. *Anticancer Res* 34:5079–5082, 2014
  23. Kessel KA, Deichl A, Gempt J, et al. Outcomes after stereotactic radiosurgery of brain metastases in patients with malignant melanoma and validation of the melanoma molGPA. *Clin Transl Oncol* 23:2020–2029, 2021
  24. Frakes JM, Figura NB, Ahmed KA et al. Potential role for LINAC-based stereotactic radiosurgery for the treatment of 5 or more radioresistant melanoma brain metastases. *J Neurosurg* 123:1261–1267, 2015
  25. Bauer-Nilsen K, Trifiletti DM, Chatrath A, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases from malignant melanoma and the impact of hemorrhagic metastases. *J Neurooncol* 140:83–88, 2018
  26. Franceschini D, Franzese C, De Rose F, et al. Role of extra cranial stereotactic body radiation therapy in the management of Stage IV melanoma. *Br J Radiol* 90:20170257, 2017
  27. Youland RS, Blanchard ML, Dronca R, et al. Role of radiotherapy in extracranial metastatic malignant melanoma in the modern era. *Clin Transl Radiat Oncol* 6:25–30, 2017
  28. Stinauer MA, Kavanagh BD, Scheffter TE, et al. Stereotactic body radiation therapy for melanoma and renal cell carcinoma: impact of single fraction equivalent dose on local control. *Radiat Oncol* 6:34, 2011
  29. Muavecic A, Nentwich M, Wowra B, et al. Development of a streamlined, non-invasive robotic radiosurgery method for treatment of uveal melanoma. *Technol Cancer Res Treat* 7:369–374, 2008
  30. Krema H, Somani S, Sahgal A, et al. Stereotactic radiotherapy for treatment of juxtapapillary choroidal melanoma: 3-year follow-up. *Br J Ophthalmol* 93:1172–1176, 2009
  31. Muller K, Nowak PJ, de Pan C, et al. Effectiveness of fractionated stereotactic radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:116–122, 2005
  32. Dunavoelgyi R, Dieckmann K, Gleiss A, et al. Local tumor control, visual acuity, and survival after hypofractionated stereotactic photon radiotherapy of choroidal melanoma in 212 patients treated between 1997 and 2007. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:199–205, 2011
  33. Ozyigit G, Cengiz M, Yazici G, et al. Robotic stereotactic body radiotherapy in the treatment of sinonasal mucosal melanoma: report of four cases. *Head Neck* 35:E69–73, 2013
  34. Bourgeois DJ, Singh AK. Single-fraction stereotactic body radiation therapy for sinonasal malignant melanoma. *Head Neck* 37:E34–37, 2015
  35. Abe T, Ebara T, Miyaura K, et al. Malignant melanoma of the nasal cavity treated with stereotactic radiotherapy using CyberKnife: report of 2 cases. *Am J Otolaryngol* 36:306–309, 2015
  36. Kalbasi A, June CH, Haas N, et al. Radiation and immunotherapy: A synergistic combination. *J Clin Invest* 123:2756–2763, 2013
  37. Jiang W, Chan CK, Weissman IL, et al. Immune priming of the tumor microenvironment by radiation. *Trends Cancer* 2:638–645, 2016
  38. Sharma S, DeOliveira RB, Kalantari P, et al. Innate immune recognition of an AT-rich stem-loop DNA motif in the *Plasmodium falciparum* genome. *Immunity* 35:194–207, 2011
  39. Reits EA, Hodge JW, Herberts CA, et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy. *J Exp Med* 203:1259–1271, 2006
  40. Wang Y, Deng W, Li N, et al. Combining immunotherapy and radiotherapy for cancer treatment: Current challenges and future directions. *Front Pharmacol* 9:185, 2018
  41. Anvari A, Sasanpour P, Kheradmardi MR. Radiotherapy and immunotherapy in melanoma brain metastases. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* S1658-3876(21)00110-2, 2021
  42. Gabani P, Fischer-Valuck BW, Johanns TM, et al. Stereotactic radiosurgery and immunotherapy in melanoma brain metastases: Patterns of care and treatment outcomes. *Radiother Oncol* 128:266–273, 2018
  43. Liermann J, Winkler JK, Syed M, et al. Stereotactic radiosurgery with concurrent immunotherapy in melanoma brain metastases is feasible and effective. *Front Oncol* 10:592796, 2020
  44. Feng R, Oermann EK, Shrivastava R, et al. Stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases: a comprehensive clinical case series. *World Neurosurg* 100:297–304, 2017
  45. Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB, et al. Avoiding severe toxicity from combined BRAF inhibitor and radiation treatment: Consensus guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 95:632–646, 2016
  46. Forschner A, Zips D, Schraml C, et al. Radiation recall dermatitis and radiation pneumonitis during treatment with vemurafenib. *Melanoma Res* 24:512–516, 2014
  47. Baroudjian B, Boussemart L, Routier E, et al. Dramatic response to radiotherapy combined with vemurafenib. Is vemurafenib a radiosensitizer? *Eur J Dermatol* 24:265–267, 2014
  48. Hecht M, Zimmer L, Loquai C, et al. Radiosensitization by BRAF inhibitor therapy—mechanism and frequency of toxicity in melanoma patients. *Ann Oncol* 26:1238–1244, 2015
  49. Hall EJ. The bystander effect. *Health Phys* 85:31–35, 2003
  50. Trommer M, Yeo SY, Persigehl T, et al. Abscopal effects in radio-immunotherapy—response analysis of metastatic cancer patients with progressive disease under anti-PD-1 immune checkpoint inhibition. *Front Pharmacol* 10:511, 2019
  51. Liu Y, Dong Y, Kong L, et al. Abscopal effect of radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors. *J Hematol Oncol* 11:104, 2018
  52. Xing D, Siva S, Hanna GG. The abscopal effect of stereotactic radiotherapy and immunotherapy: fool's gold or El Dorado? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 31:432–443, 2019
  53. Watanabe T, Firat E, Scholber J, et al. Deep abscopal response to radiotherapy and anti-PD-1 in an oligometastatic melanoma patient with unfavorable pretreatment immune signature. *Cancer Immunol Immunother* 69:1823–1832, 2020
  54. Grimaldi AM, Simeone E, Giannarelli D, et al. Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy. *Oncol Immunology* 3:e28780, 2014
  55. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 366:925–931, 2012
  56. Kodet O, Němejčova K, Strnadová K, et al. The abscopal effect in the era of checkpoint inhibitors. *Int J Mol Sci* 22:7204, 2021
  57. Dagoglu N, Karaman S, Caglar HB, et al. Abscopal effect of radiotherapy in the immunotherapy era: systematic review of reported cases. *Cureus* 11:e4103, 2019