

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

**Doktori (PhD) értekezés tézisei**

**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.**

## **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 prevenciónak, 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.

Tanulmányunkban az Országos Onkológiai Intézet Dermatoonkológiai Osztályán megkezdett szisztémás terápia mellett, vagy terápia nélkül jelentkező oligoprogresszió miatt lokális terápiás modalitásokkal, sztereotaxiás sugárterápiával és elektrokemoterápiával kezelt melanomás betegeink adatait értékeltük. 53 betegnél a szisztémás kezelést sztereotaxiás (30 beteg) és elektrokemoterápiával (23 beteg) egészítettük ki. 2018. és 2020. között 30 metasztatikus melanoma miatt kezelt betegnél alkalmaztunk 28 (93%) esetben szisztémás terápia mellett, 2 (7%) esetben monoterápiaként sztereotaxiás irradiációt agyi- és egyéb szervi metasztázis miatt CyberKnife, VitalBeam2 és TruBeam készüléken. 2016. és 2021. között 23 beteget részesítettünk kután-szubkután metasztázisok miatt elektrokemoterápiában IGEA CLINIPORATOR® segítségével. Elemeztem a terápiák hatékonyságát és mellékhatásait a szisztémás innovatív terápiákkal összefüggésben.

## **Anyag és módszer**

### **Betegek**

Tanulmányomban 53 betegnél a szisztémás kezelést sztereotaxiás (30 beteg) és elektrokemoterápiával (23 beteg) egészítettük ki. Elemeztem a terápiák hatékonyságát és mellékhatásait.

2018. és 2020. között 30 metasztatikus melanoma miatt kezelt betegnél alkalmaztunk 28 (93%) esetben szisztémás terápia mellett, 2 (7%) esetben monoterápiaként sztereotaxiás irradiációt agyi- és egyéb szervi metasztázis miatt CyberKnife, VitalBeam2 és TruBeam készüléken.

2016. és 2021. között 23 beteget részesítettünk kután-szubkután metasztázisok miatt elektrokemoterápiában IGEA CLINIPORATOR® segítségével.

### **Statisztikai analízis**

A PFS és az OS értékelése a Kaplan-Meier módszerrel és log-rank analízissel történt, valamint egyszerű adatelemzést végeztünk. A túlélési időket a szisztémás terápia kezdetétől számítottuk. A sugárterápia idejétől számítottuk a túlélési időket azon betegek esetében, akiket csak sugárterápiával kezeltünk.

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).

## **Eredmények**

### **Sztereotaxiás irradiatio**

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%) pulmonalis 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 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. 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 bevezetésére, és csak 3 esetben (10%) volt szükség terápiaváltásra.

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.

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. 3 betegnél (10%) stabil betegséget észleltünk és 7 betegnél (23%) a kezelt góccok progrediáltak. A szisztémás betegséget tekintve 6 esetben (20%) komplett remissziót, 12 esetben (40%) részleges remissziót, 2 esetben (7%) stabil betegséget és 10 esetben (33%) progressziót észleltünk. A vizsgálat 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. 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).

Vizsgálatunkban a Kaplan-Meier görbe alapján az agyi áttétek megléte szignifikánsan negatívan befolyásolta a PFS-t, az M stádium és a terápia kezdetén mért LDH szint nem volt szignifikáns a PFS és az OS tekintetében.

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 epileptiform 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.

### **Elektrokemoterápia**

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 gócok számát tekintve 2 betegnél (8%) 1-5, 10 betegnél (44%) 5-10 és 11 beteg (48%) esetében pedig 10-nél több kután metastasiszt kezeltünk

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.

23 ECT-vel kezelt betegünkönél 12 esetben (52%) komplett remissziót (CR), 6 esetben (26%) pedig részleges remissziót (PR) észleltünk. 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. 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.

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 antibiotikumterápiát 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. Az esetleges mellékhatások szempontjából is kiemelten fontos az ECT pontos indikációinak meghatározása, mivel egy kiterjedt tumoros folyamat felülfertőződése esetén, egy potenciális széptikus állapot akár életet veszélyeztető is lehet

Eredményeinkből azt a következtetést vontuk le, hogy a sztereotaxiás irradiációs és az elektrokemoterápia szisztémás innovatív kezelésekkkel együtt is javítja a melanomában szenvedő betegek betegségkimenetelét tolerálható mellékhatásokkal.

## **Főbb 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 terápia birtokában elemeztük az elektrokemoterápia és a szisztémás kezelések hatékonyságát és biztonságosságát.

5. Megállapítottuk, hogy az innovatív terápiák mellett alkalmazott elektrochemoterápiás kezelés javítja a betegek életminőségét és fokozhatja az innovatív terápiák hatékonyságát, tolerálható mellékhatások mellett.

### **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. Elektrochemoterápia 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.

### **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**

## 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 melanomában. *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 laphámcarcinomában. *MAGYAR ONKOLÓGIA*. 2021;65:61-61.