

CyberKnife és lineáris gyorsító alapú sztereotaxiás sugárkezelés alkalmazása melanómában

JÁNVÁRY ZSOLT LEVENTE^{1,3}, KISPÁL MIHÁLY^{2,3}

Országos Onkológiai Intézet, ¹Sugárterápiás Központ, ²Onkodermatológiai Osztály, ³Nemzeti Tumorbíológiai Laboratórium, Budapest

A publikáció létrejöttét a Nemzeti Tumorbíológiai 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. Oligometasztázisokként 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) sugárnyalábot 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 légyszív-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 szervekben 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.

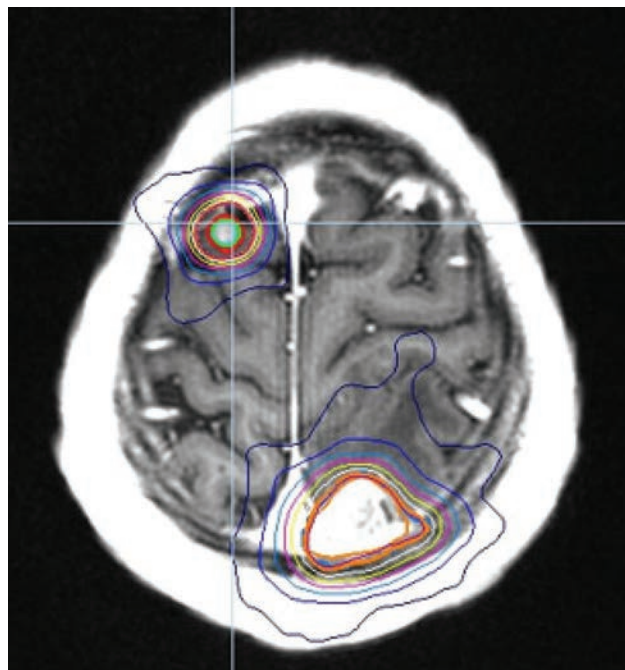
Az eljárás következő bekezdésekben részletezett klinikai eredményessége más megvilágításba helyezi azt a korábbi dogmát, miszerint a melanóma radiorezisztens daganat, köszönhetően nyilvánvalóan annak a magas biológiai hatékonyságnak, amit a konvencionális sugárterápiával maximalizálható legmagasabb dózisokhoz 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 áttétellel 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 frakcionált 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].

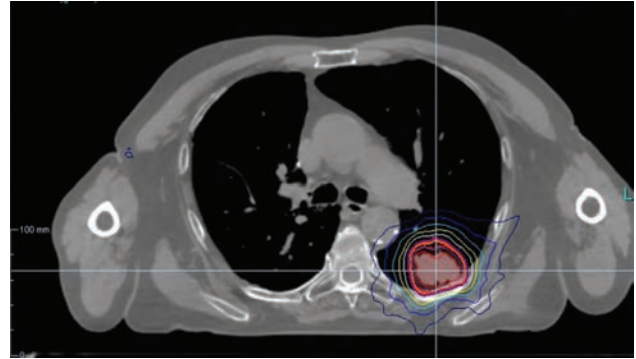
EXTRAKRANIÁLIS ÁTTÉTEK SBRT-JE

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.

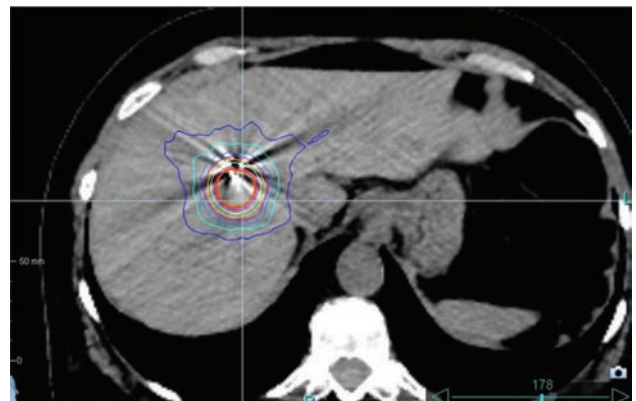
Franceschini és mtsai összesen 38 elváltozással 31 beteget kezeltek SBRT módszerrel, melyből 52%-nál tüdőáttétek, a többieknél közel egyenlő arányban máj- és nyirokcsomóáttétek álltak fenn. Tüdőáttétek esetén a leggyakrabban alkalmazott dozírozás a 4×12 Gy és a $8 \times 7,5$ Gy, májáttéteknél 3×25 Gy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



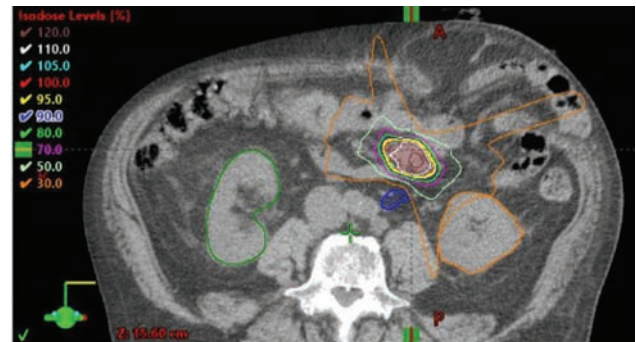
2. ÁBRA. Tüdőmetasztázis lineáris gyorsítóval végzett CT-képvezérelt íterápiás SBRT kezelésének terve



3. ÁBRA. Szubpleurális tüdőáttét légzéskövető CyberKnife SBRT terve



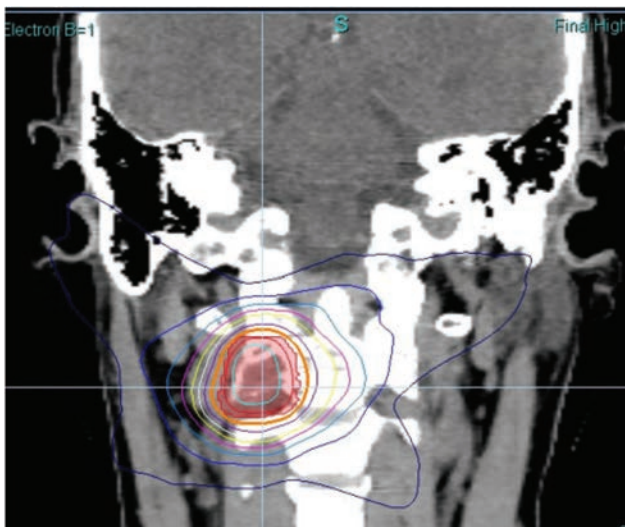
4. ÁBRA. Szoliter májmetasztázis CyberKnife-fal végzett, légzéskövető SBRT kezelésének terve. A képen a célterületben látható fehér képlet a mozgáskövetéshez beültetett aranymarker által okozott fémes műtermék



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 ≥ 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-orrmelléküregi melanóma SBRT kezelése

A sztereotaxiás sugárterápia egy olyan rendkívül ritka lokalizációban is felmerülhet, mint primer orrüregi-orrmelléküregi 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 absztopális 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 absztopális 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 absztopális 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 absztopális 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 kezelésekkel 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
 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, Boussemar 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, Němejčová 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