

**Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórháza és Észak-budai Egyesített Kórházai,
I-XII. Bőrgyógyászati Szakrendelő***

(főorvos: Kerkay Györgyi dr.)

Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika

(igazgató: Prof. Dr. Kárpáti Sarolta, egyetemi tanár)

Immunterápiás lehetőségek melanomában Immunotherapy of melanoma

KISS JUDIT DR.*, SOMLAI BEÁTA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők összefoglalják a melanoma-ellenes immunválasz lehetséges mechanizmusait, valamint áttekintést adnak az utóbbi években kifejlesztett immunterápiás lehetőségekről és azok klinikai hatékonyságáról.

Bár a felsorolt kezelések többsége csupán az esetek kis hányadában hatásos, bizonyos esetekben komplett remissziót vagy a hagyományos kezelésekhöz képest viszonylag hosszú túlélést eredményez. A különböző immunterápiás kezelések egymással, illetve más támadáspontú daganatellenes szerekkel történő kombinációja további vizsgálatokat igényel.

Kulcsszavak:
melanoma - immunterápia

SUMMARY

The authors summarize the possible mechanisms of immune response against melanoma. They also give a review about the recently developed immunotherapeutic modalities, and about the clinical efficacy of these therapies.

Although most of the mentioned therapies are effective only in a small proportion of cases, sometimes they result in relatively long survival compared to generally used therapies. The combination of various immunotherapeutic possibilities with each other or with other anti-cancer treatments requires further investigations.

Key words:
melanoma - immunotherapy

A tumorimmunológiával kapcsolatos ismereteink többsége a melanoma- kutatásokból származik, mivel ez az egyik legimmunogénebb daganattípus. Az elmúlt 30 évben jelentős ismeretanyag gyűlt össze a daganatellenes immunválaszról, melyek segítségével számos immunterápiás módszert dolgoztak ki a melanoma kezelésére. Ez a kutatómunka napjainkban is intenzíven folyik, melynek eredményeként egyre újabb készítmények jelennek meg.

A melanoma-ellenes immunválasz

Számos olyan melanoma-asszociált antigént írtak le, melyek fő hisztokompatibilitási génkomplex (MHC) I ill. II molekulákon történő prezentálás után CD8+ ill. CD4+ tumorinfiltráló limfocitákat stimulálva citolízist vagy tumorspecifikus citokintermelést idéznek elő. Az eddig megismert antigének három fő csoportba sorolhatók (1):

1. Tumorspecifikus antigének: MAGE-1, 2, 3; BAGE, GAGE-1, PRAME, NY-ESO-1
2. Melanocita-differenciációs antigének: gp100, MelanA/MART-1, tirozináz, TRP-1/gp75, TRP-2
3. Mutáns vagy kórosan expresszálódó antigének: MUM-1, β -katenin, p15, CDK 4, gp100-in4, N-acetilglükózaminiltranszferáz V

A tumorantigéneket hivatásos antigénprezentáló sejtek, elsősorban dendritikus sejtek dolgozzák fel, majd a tumor-közeli nyirokcsomókban T-sejteknek mutatják be az azokból származó peptideket. Az antigén prezentáló sejt és a T-sejtek közötti kapcsolatot az MHC-peptid komplexet felismerő T sejt receptor mellett a dendritikus sejtek felszínén lévő CD40 molekula és a T helper-sejteken megjelenő CD40 ligand kötődése, valamint az antigén prezentáló sejtek B7 molekulája és a T-sejtek CD28 molekulája közötti kölcsönhatások is elősegítik. Az aktivált CD4-pozitív T-sejtek citokinek segítségével makrofágokat és eozinofil granulocitákat stimulálnak. A CD8-pozitív T-limfociták közvetlenül lépnek kölcsönhatásba a tumorsejtekkel.

A citotoxikus T-sejtek mellett a természetes ölksejteknek (NK-sejtek) is fontos szerep jut a tumorsejtek elleni küzdelemben. Ezek a sejtek közvetlenül valamint ellenanyagfüggő celluláris citotoxicitási reakció (ADCC) révén pusztítják el a daganatsejteket.

Bizonyos tumorantigének humorális immunválaszt is indukálhatnak. Az ellenanyagok révén kialakuló ADCC-reakció is gátolhatja a daganatok növekedését (2).

1 Aktív immunterápiák

1.1 Nem specifikus immunterápiák

1.1.1 Interleukin-2

Az interleukin-2 (IL-2) a T-lymphocyták proliferációját indukálja. A Th1 helper sejtek termelik antigén vagy IL-12 hatására. A magas dózisu (600.000-720.000 IU/kg 8 óránként 14x havonta vagy folyamatos infúzióban: 18mIU/m²/nap 3 napig) IL-2 alkalmazásával a remissziós ráta 16%, melyből 4% a teljes remisszió (3). Az IL-2 leggyakoribb mellékhatása a hypotensio, az érfal permeabilitás fokozódása (vascular leak szindróma) és a légzési elégtelenség. További mellékhatások: zavartság, vese- és májműködési zavar, hányinger, hányás, hasmenés, izom és ízületi fájdalmak, bőr erythema, viszketés.

1.1.2 Interferon- α 2a, Interferon- α 2b, pegylált IFN- α 2b, valamint humán leukocytá interferon- α

Az interferon- α (IFN- α) gátolja a proliferációt, növeli az MHC I és a tumor-asszociált antigének expresszióját a melanomasejteken, differenciációt és apoptózist indukál, az angiogenezist gátolja. Magas és alacsony dózisu interferon kezelést különböztetünk meg:

- Magas dózisu IFN:
 - indukációs fázis: 20 ME/m²/nap iv. 5x/hét 4 hétig
 - fenntartó szakasz: 10 ME/m² sc. 3x/hét 48 hétig
- Alacsony dózisu IFN: 3 ME sc. 3x/hét 2 évig

Az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) vezette az E1684-es vizsgálatot, melynek során 52 hétig magas dózisu IFN-al kezelték 287 beteget, és összehasonlították az adatokat a kezeletlen kontrollcsoporttal. A Kirkwood és mtsai. által közölt tanulmány szerint a magas dózisu IFN-al kezelt betegek 5 éves ösztülélése és relapszusmentes túlélése 1-1 évvel meghaladta a kontrollcsoportét (4).

Az Intergroup Trial során (E1690) 608 IIB vagy III stádiumú betegen vizsgálták az interferon- α 2b hatását. Az 5 éves relapszus mentes túlélést az IFN- α 2b kezelés megemelte a kontrollcsoportéhoz viszonyítva (magas dózisu IFN: 44%, alacsony dózisu IFN: 40%, kontroll: 35%), azonban az ösztülélést nem (4).

Egy 2010-ben megjelent meta-analízis szerint, mely 8122 beteget vizsgált, az IFN- α 18%-al csökkentette a relapszus esélyét, és 11%-al növelte az ösztülélést a kontroll csoportéhoz viszonyítva. Az alacsony csoport analízis szerint a magas dózisu IFN kezelés nem javította szignifikánsan az ösztülélést. A meta-analízisbe bevontak olyan betegeket is, akik magas dózisu IFN kezelést kaptak, valamint a kezelés időtartama 4 hónap és 5 év között változott (4).

Az EORTC 18991-es fázis III vizsgálat során a pegylált IFN- α 2b hatékonyságát vizsgálták 1256 III. stádiumú betegen. A pegylált IFN egy polyethylén glikol molekulát tartalmaz, mely megnöveli az IFN molekula méretét, és ezáltal lassítja az IFN lebontását. A vizsgálat során 8 hét indukációs fázist (6 μ g/kg/hét) követően 4 évig fenntartó kezelést adtak 3 μ g/kg/hét dózisban. A 4 éves relapszus-mentes túlélés 46% volt a pegylált IFN- α 2b-vel kezelt csoportban és 39% volt a kontroll csoportban (5).

A humán leukocytá interferon- α egy természetes interferon-alpha készítmény, melyet az emberi vér leuko-

cyta frakciójából vonnak ki, miután stimulálták a fehérvérszteket Sendai vírussal. A humán leukocytá interferon IFN- α 1-et, - α 2-t, - α 8-at, - α 10-et, - α 14-et és - α 21-et tartalmaz, melynek az az előnye, hogy ritkábban alakul ki a készítménnyel szemben rezisztencia az IFN- α 2b-hez viszonyítva. Egy 252, II és III stádiumú melanomás pácienszt vizsgáló, multicentrikus tanulmány szerint a 2 adag dacarbazinnal, majd 6 hónapig 3x3 ME humán leukocytá interferon- α -val kezelt csoport túlélése 8,5 évvel később 50%-al jobb volt a nem kezelt csoportéhoz képest (6).

Az IFN kezelés mellékhatásai: fáradékonyság, láz, étvágytalanság, hepatotoxicitás, csontvelő szuppresszió, depresszió, álmatlanság, autoimmun betegségek exacerbációja (thyroiditis, vitiligo, rheumatoid arthritis), szemészeti szövödmények (retina bevézés), cardialis mellékhatások.

Gogas és mtsai. korrelációt mutattak ki a magas dózisu IFN kezelésre adott válasz és az autoimmun mellékhatások (vitiligo, pajzsmirigy ellenes antitestek, antinukleáris antitestek, DNS-elleni antitestek) megjelenése között. Tanulmányuk során 200 beteget vizsgáltak, ebből 52 páciensnél találtak autoantitesteket és autoimmunitásra utaló klinikai tüneteket. A 46 hónapos követési idő során a 148 betegből 108-nál relapszus alakult ki, mely lényegesen több volt, az autoimmunitást mutató csoportéhoz képest, ahol 52-ből 7 betegnél újult ki a melanoma. Az autoimmunitás kialakulása független prognosztikai faktorként szerepelt mind a tünetmentes, mind pedig az ösztülélésben (7).

1.1.3 Bacillus-Calmette-Guerin (BCG) vakcina

A BCG-t önállóan és adjuvánsként, más terápiákat kiegészítve, adják az immunrendszer nem specifikus stimulálására. Az Eastern Oncology Group E1673-as fázis III vizsgálata szerint, mely során 734 I-III stádiumú betegen értékelték a BCG vakcináció hatékonyságát, nem volt szignifikáns különbség az ösztülélésben és a tünetmentes túlélésben a BCG-vel kezelt és a kontroll csoport között (8).

1.2 Specifikus immunterápiák

1.2.1 Autológ vagy allogén melanomasejtek szuszpenziója vagy kivonata

Irradiációval inaktivált autológ vagy allogén melanomasejtekből szuszpenzió készíthető. Az allogén melanomasejtekből készített vakcinát III. és IV. stádiumú melanomás betegeken tesztelték fázis III vizsgálat során, de sajnos nem befolyásolta sem a tünetmentes-, sem pedig az ösztülélést. (9).

1.2.2 Peptid-vakcinák

A melanoma-asszociált antigének fehérjéi, pl. a MAGE, a gp100 és a MART-1, valamint a módosított peptidok felhasználhatók a T-sejtek stimulálására. Ezt a kezelést kombinálhatjuk adjuvánsokkal, lipidekhez, peptidekhez, liposzómákhoz köthetjük, valamint antigénprezentáló sejtekbe juttathatjuk.

Rosenberg és munkatársainak megfigyelése szerint annak ellenére, hogy ellenanyagtermelést indukáltak a betegeken a vakcinák, az átlagos klinikai válaszarány 2,8%-os

volt (10). A peptid-vakcinák többnyire a bőr-, és a nyirokcsomó metasztatizáció növekedését gátolták.

1.2.3 Dendritikus sejt-vakcinák

A dendritikus sejtek alkalmazása napjainkban igen népszerű az immunterápiás próbálkozások során. A dendritikus sejtek antigénprezentáló sejt-ként képesek a melanoma-antigének MHC I-hez-kötött tárolására. Másik előnyük, hogy a nyirokcsomókban viszonylag hosszú időn keresztül aktiválni tudják a T-sejteket. Az immunterápiára legalkalmasabb dendritikus sejtek a csontvelőből vagy a perifériás vérből származnak. Az érett dendritikus sejteket általában a perifériás vér monocytáiból nyerik granulocytamacrophag kolónia stimuláló faktor (GM-CSF) és IL-4 hozzáadásával. Miután ezek CD83+, CD80+, CD86+, humán leukocyt antigen-DR+ (HLA-DR+) érett dendritikus sejtekké válnak, hozzáadják a betegből származó lizált tumorsejteket vagy peptideket. A dendritikus sejtekbe többféle úton bejuttathatók a daganatantigének. Például transzfekcióval, attenuált *Listeria monocytogenes* alkalmazásával vagy adenovírusokkal. Ezek után a dendritikus sejt MHC I és II-höz kötötten prezentálja a melanomaantigéneket. Ezt követően visszajuttatják a betegekbe az aktivált dendritikus sejteket intranodálisan, intralézionálisan, vagy intradermálisan. A klinikai válaszarány nem érte el az 5%-ot (11).

1.2.4 Melanomaantigéneket kódoló rekombináns vírusok és DNS-injekciók

A tumorantigén immunizálás céljából a betegekbe közvetlenül is bejuttatható. Erre az antigéneket kódoló rekombináns vírusokat alkalmaznak. A leggyakrabban használt vírusok a vaccinia, a fowlpox és az adenovírus. Ezek a vírusok a daganatantigének (gp-100, MART-1) mellett citokineket és kostimulációs molekulákat kódolhatnak.

Melanomaantigént kódoló DNS bejuttatása közvetlenül is lehetséges. A DNS bejuttatható ún. "gén-puskával", intramuszkuláris injekcióval, valamint lipidekhez kötötten. A terápiás válasz ennél a módszernél sem haladja meg az 5%-ot. Ennek egyik oka az lehet, hogy a virális vektorokkal szemben a szervezetben vírusneutralizáló antitestek keletkeznek (12, 13).

2 Passzív immunterápiák

2.1 Adoptív T-sejt transzfer

Az adoptív T-sejt transzfer során melanoma-specifikus autológ tumort-infiltráló limfocitákat izolálnak és tenyésztenek *in vitro*, majd ezeket a sejteket infúzióban visszaadják a betegeknek. A terápiát általában kiegészítik IL-2-vel. Ezzel a módszerrel 33%-os válaszarányt sikerült elérni (14).

A terápiára reagálók arányát 51%-ra tudták növelni azáltal, hogy a tumort-infiltráló limfociták beadása előtt, limfodepletáló kezelésként, 2 napig cyclophosphamidot (60mg/kg/nap) majd 5 napig fludarabint (25 mg/m²/nap) adták. Az adoptív T-sejt transzfert követően a betegek IL-2-t is kaptak (720.000 U/kg iv. 8 óránként 15x).

Myeloablatív kemoirradiációval tovább tudták növelni az adoptív T-sejt transzfer hatékonyságát. A tumort-infiltráló limfociták beadása előtt 2 napig cyclophosphamiddal

(60 mg/kg/nap) és fludarabinnal (25 mg/m²/nap), majd 3 napig fludarabinnal (25 mg/m²/nap), ezt követően pedig 2 vagy 12 Gy összdózisban teljes test besugárással kezelték a betegeket. A tumort-infiltráló limfociták beadása után iv. CD34+ autológ őssejteket és IL-2-t (720.000 U/kg iv. 8 óránként 15x) adták. A 2 Gy-el irradiált csoportban 52%-os, a 12 Gy-el besugárzott csoportban 72%-os válaszarányt sikerült elérni (14).

A kiegészítő immunszuppresszív kezelés eredményességének több oka lehet. Kimutatták, hogy limfopénias környezetben a tumor-reaktív T-sejtek aktivációs küszöbe lecsökken, valamint több interferon- γ -t, IL-2-t, granulocytamacrophag kolónia-stimuláló faktort és tumor nekrosis faktor- α -t képesek termelni. A teljes test besugárzás csökkenti a daganattal szembeni immuntoleranciában fontos szerepet betöltő CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Treg sejtek számát is. A myeloablatív kezelés után a T-sejt aktivációban fontos szerepet betöltő IL-7 és az IL-15 szintje emelkedik, mivel csökken azoknak a sejteknek a száma, melyek receptorukhoz kötik ezeket a citokineket. Teljes test besugárzás során a gasztrointesztinális nyálkahártya sérül, mely lehetővé teszi a bélbaktériumok transzlokációját, a Toll-like receptor 4 által pedig az antigén-prezentáló sejtek aktivációját (15).

3 Immunmoduláns terápiák

3.1 Citotoxikus T limfocita antigén-4 elleni antitest (ipilimumab, tremelimumab)

A CD152-ként is ismert citotoxikus T limfocita antigén-4 (CTLA-4) a CD4⁺ helper T sejtek, a CD8⁺ cytotoxikus T sejtek és CD4⁺CD25⁺ regulátor T sejtek felszínén expresszálódik. Ez a molekula fontos szabályozó funkciót tölt be az immunrendszerben. A CTLA-4 a T sejtek CD28 molekulájához hasonló; mindkét molekula képes az antigén prezentáló sejtek B7-1 (CD80) vagy B7-2 (CD86) kostimulációs molekulájához kötődni. A CD28 molekula aktivációs-, a CTLA-4 molekula gátló szignált közvetít a T sejtek felé, amikor a B7 molekulához kötődik.

Az ipilimumab és a tremelimumab a T-sejtek CTLA-4 molekuláját gátolják, melynek következményeként erősítik a tumorelleses T-sejtes választ. Több kutatócsoport is feltételezte, hogy a CTLA-4 elleni antitest a (CD4⁺, CD25⁺, FoxP3⁺) regulátor T sejtek számát csökkenti, azonban a kutatási eredmények ezt nem támasztották alá (16). Újabb megfigyelések szerint a tremelimumab kezelést követően a melanómás betegek szérumban megemelkedik a Th17 sejtek száma. Ez a Th17 sejtszám növekedés az autoimmun toxicitással korrelált, viszont a melanoma ellenes immunválasszal nem (17).

Bár a tremelimumab és ipilimumab terápiára reagálók aránya csupán 10-15% között mozgott, a terápiás válasz tartóssága (több év) igen biztató. A mellékhatások általában autoimmun betegségek formájában jelentkeztek: colitis, dermatitis, hypophysitis, vitiligo, diabetes, uveitis, hepatitis (17).

3.2 A regulátor T sejtek eliminálása

A daganatokban a regulátor T sejtek képesek a tumorelleses immunválasz elnyomására sejt-sejt kontaktus dependens mechanizmusokkal valamint IL-10 és TGF- β

citokin termeléssel. A regulátor T sejtek immunszuppresszív hatásának eliminációja lett az alábbi terápiák célja.

A regulátor T sejtek CD4-, CD25- és Foxp3 pozitivitást mutatnak. A Foxp3 egy transzkripciós faktor, mely a regulátor T sejtek fejlődéséhez szükséges, és kizárólag a regulátor T sejtekben expresszálódik.

Előzetes vizsgálatok szerint az IL-21 képes a regulátor T sejtek számának csökkentésére a tumor mikro környezetében. Egy II. fázisú vizsgálatban IV. stádiumú melanómás betegeknek rekombináns humán IL-21-et adtak iv. vagy sc. Az intavénásan kezelt csoportban (14 beteg) 1 komplett- és egy részleges választ értek el; a szubkután adott IL-21 (23 beteg) 1 esetben teljes tünetmentességet, 2 betegnél pedig parciális javulást eredményezett (18).

Foxp3 mRNS-el transzfektált dendritikus sejtek kifejezett citotoxikus T sejt választ tudtak indukálni a regulátor T sejtekkel szemben a daganat mikro környezetében (19).

A STAT3 szignálút gátlásával közvetlenül gátolhatók a regulátor T sejtek, mely elősegíti a melanomaellenes immunválaszt (20).

A CD25-ellenes antitesttel a CD4⁺CD25⁺ regulátor T sejteket tudják eliminálni, és ezzel fokozni tudják pl. a dendritikus sejt vakcinák, allogén sejt vakcinák, CTLA-4 ellenes antitest hatékonyságát. Azonban azt is kimutatták, hogy a CD25 molekula a CD4⁺ helper és CD8⁺ cytotoxikus T sejtek felszínén is expresszálódik, így ezeknek a sejteknek a depletálása a kezelés eredményességét csökkentheti (21).

3.3 Toll-like receptor 9 agonista: CpG ODN 7909 vagy PF-3512676

A CpG ODN 7909 vagy PF-3512676 a plasmacytoid dendritikus sejteket és a B sejteket aktiválja a Toll-like receptor 9-en keresztül. Egy fázis II vizsgálat szerint, melybe inoperábilis III. és IV. stádiumú betegeket (esetszám: 20) vontak be, 2 páciensnél részleges választ, 3 betegnél progressziómentességet észleltek. A terápiára reagáló csoportjában magasabb természetes ölüsejt (NK sejt) aktivitást észleltek. A betegek 24 hétig hetente 6 mg PF-3512676-t kaptak sc. A leggyakoribb mellékhatások influenza-szerű tünetek és a tüszúrás helyén lokális reakciók voltak. Figyelemre méltó, hogy autoimmun mellékhatásokat nem észleltek. Jelenleg folyik egy fázis I vizsgálat, melyben a PF-3512676-t kombinációban adják tremelimumabbal (22).

Egy fázis I vizsgálat keretében 5 metasztatikus melanómás betegnél intra- vagy perilesionalisan alkalmazták a PF-3512676-t; egy betegnél észleltek lokális regressziót (23).

3.4 Toll-like receptor 7 agonista: imiquimod

Az 5%-os imiquimod krémet in situ melanómák, lentigo maligna és melanoma bőrmetasztázisok kezelésére próbálták felhasználni. 67 lentigo malignás betegből 45 páciensnél (67%) komplett remissziót, 5 betegnél (7%) pedig részleges választ tudtak elérni (24). Egy fázis I/II tanulmány szerint, melyben melanoma subcutan- és bőrmetasztázisait kezelték imiquimoddal és intralesionalis IL-

2-vel, az esetek 50%-ában tapasztaltak klinikai választ, ennek 74%-ában teljes regressziót (25).

Egyesek az imiquimod kezelést melphalan végtagperfúzióval vagy pulzatis festéklézerrel kombinálták (26, 27).

Megbeszélés

Az immunterápiákkal időnként figyelemreméltó terápiás válaszokat lehet elérni, ugyanakkor alkalmazásuk gyakran eredménytelen. Léteznek ugyanis olyan tényezők, melyek támogatják a tumor növekedését azáltal, hogy akadályozzák az ellenük megindult immunfolyamatok érvényre jutását. Egyfelől maguknak a tumor által indukált immunfolyamatoknak lehet angiogenezist indukáló hatása, másfelől viszont a daganatsejtekben következhetnek be olyan változások, melyek a tumor megmaradásának kedveznek.

A specifikus ellenanyagok, illetve immunsejtek csak akkor képesek elpusztítani a daganatsejteket, ha azok felszínén megfelelő mennyiségben vannak jelen a tumorspecifikus antigének. Egyes antigénekről ismert, hogy azok könnyen leválnak a tumorsejt felszínéről, melynek következtében a daganatsejtek immunogenitása jelentősen csökken. A szolubilis tumorantigének ugyanakkor elirányíthatják a tumorsejtektől az effektor folyamatokat.

A melanomasejteken csökkenhet az MHCI molekulák expressziója is. Ennek hátterében az MHCI molekulák szintézisét vagy sejt felszínre szállítását befolyásoló deléciók és mutációk állnak. Kimutatták, hogy az MHCI molekulák expressziójának a hiánya rosszabb prognózissal járt együtt melanómában.

A melanomasejtek nagy mennyiségben termelhetnek a tumorsejtek osztódását elősegítő növekedési faktorokat, vagy az immunfolyamatokat gátló citokineket (pl. IL-10, TGF β), amelyek megakadályozzák a hatékony celluláris immunválasz kialakulását. A tumorsejtek nem szabályozott citokintermelése az angiogenezist is befolyásolja, mely elősegítheti a tumor vérárammal való szóródását. A melanomasejtek által termelt vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) nemcsak a tumor érékzését segíti elő, hanem a dendritikus sejtek differenciálódását is gátolja, mely gyengíti a tumorelles immunválasz kialakulását.

A melanomasejtek membránján Fas ligand (FasL) is megjelenhet, mely a tumort infiltráló immunsejtek apoptózisát idézheti elő.

A főtomaternalis tolerancia létrejöttében fontos szerepet játszó HLA-G-molekula megjelenése a melanomasejtek felszínén gátolja a citolízist (28).

A CD4⁺, CD25⁺, foxp3⁺ regulátor T sejtek jelenléte ugyancsak fontos szerepet játszik a melanomasejtekkel szembeni immuntolerancia fenntartásában.

A fenti mechanizmusok, és más, még eddig nem ismert melanoma-indukált immunszuppresszív folyamatok jelentik az immunterápiás próbálkozások esetében a legnagyobb kihívást. Egyelőre ugyan nem áll rendelkezésünkre olyan szer, mely hatékony lenne a melanoma gyógyításá-

ban, de az utóbbi évek kutatásai változatlanul arra irányulnak, hogy jobban megértsük a melanoma kialakulásának és progressziójának immunológiai és molekuláris mechanizmusait, mely lehetővé teszi a célzott, egyénre szabott terápiák kifejlesztését. Addig is a prevencióra kell minél nagyobb hangsúlyt fektetni.

IRODALOM

1. Kirkin, A.F., Dzhandzhugazyan, K., Zeuthen, J.: Melanoma-associated antigens recognized by cytotoxic T lymphocytes. *APMIS* (1998) 106, 665-679.
2. Gergely, J., Erdei, A.: Immunológia. Medicina Könyvkiadó Rt. (2000) 376-379.
3. Atkins, M.B. és mtsai.: High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: Long-term survival update. *Cancer J Sci Am* (2000) 6, 11-14.
4. Mocellin, S., Pasquali, S., Rossi, C.R., Nitti, D.: Interferon alfa adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systemic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* (2010) 102, 493-501.
5. Bottomley, A. és mtsai.: Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma: a phase III randomized controlled trial of health-related quality of life and symptoms by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* (2009) 27, 2916-2923.
6. Viragen: Long-term survival benefit after adjuvant treatment of cutaneous melanoma with dacarbazine and low dose natural interferon alpha (Multiferon(R)): A controlled, randomized multicenter trial. *Acta Oncologica* (2006) 45, 389-399.
7. Gogas, H. és mtsai.: Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N Engl J Med* (2006) 354, 709-718.
8. Agarwala, S. S. és mtsai.: Mature results of a phase III randomized trial of bacillus Calmette-Guerin (BCG) versus observation and BCG plus dacarbazine versus BCG in the adjuvant therapy of American Joint Committee on Cancer Stage I-III melanoma (E1673): a trial of the Eastern Oncology Group. *Cancer* (2004) 100, 1692-1698.
9. Morton, D. L. és mtsai.: An international, randomized, phase III trial of bacillus Calmette-Guerin (BCG) plus allogeneic melanoma vaccine (MCV) or placebo after complete resection of melanoma metastatic to regional or distant sites. *J Clin Oncol* (2007) 25, 8508.
10. Rosenberg, S. A., Yang, J. C., Restifo N. P.: Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nature Medicine* (2004) 10, 909 – 915.
11. Ridgway, D.: The first 1000 dendritic cell vaccines. *Cancer Investigation* (2003) 21, 873-886.
12. Rosenberg, S. A. és mtsai.: Inability to immunize patients with metastatic melanoma using plasmid DNA encoding the gp100 melanoma-melanocyte antigen. *Human Gene Therapy* (2003) 14, 709-714.
13. Triozzi, P. L. és mtsai.: Phase I study of a plasmid DNA vaccine encoding MART-1 in patients with resected melanoma at risk for relapse. *Journal of Immunotherapy* (2005) 28, 382-388.
14. Dudley, M. E. és mtsai.: Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *Journal of Clinical Oncology* (2008) 26, 5233-5239.
15. Muranski, P. és mtsai.: Increased intensity lymphodepletion and adoptive immunotherapy-how far can we go? *Nat Clin Pract Oncol* (2006) 3(12), 668-681.
16. Maker, A. V., Attia, P., Rosenberg, S. A.: Analysis of the cellular mechanism of antitumor responses and autoimmunity in patients treated with CTLA-4 blockade. *The Journal of Immunology* (2005) 175, 7746-7754.
17. Ew, E. és mtsai.: CTLA4 blockade increases Th17 cells in patients with metastatic melanoma. *Journal of Translational Medicine* (2009) 7, 1-35.
18. Davis, I. D. és mtsai.: Clinical and biological efficacy of recombinant human interleukin-21 in patients with stage IV malignant melanoma without prior treatment: A phase IIa trial. *Clin Cancer Res* (2009) 15, 2123.
19. Nair, S. és mtsai.: Vaccination against the forkhead family transcription factor Foxp3 enhances tumor immunity. *Cancer Res* (2007) 67, 371-380.
20. Kong, L. Y. és mtsai.: A novel phosphorylated STAT3 inhibitor enhances T cell cytotoxicity against melanoma through inhibition of regulatory T cells. *Cancer Immunol Immunother* (2009) 58 (7), 1023-1032.
21. Suttmüller, R. P. és mtsai.: Synergism of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade and depletion of CD25+ regulatory T cells in antitumor therapy reveals alternative pathways for suppression of autoreactive cytotoxic T lymphocyte responses. *J Exp Med* (2001) 194, 823-832.
22. Kirkwood, J. M. és mtsai.: Next generation of immunotherapy. *Journal of Clinical Oncology* (2008) 26, 3445-3455.
23. Trefzer, U. és mtsai.: Preliminary results of a phase I trial of intralésional injection of CPG 7909 in patients with basal cell carcinoma or melanoma. (2002) *Proc Am Soc Clin Oncol* 21, Abstract: 1902.
24. Rajpar, S. F., Marsden, J. R.: Imiquimod in the treatment of lentigo maligna. (2006) *Br J Dermatol* 155, 653-656.
25. Green, D. S. és mtsai.: Phase I/II study of topical imiquimod and intralesional interleukin-2 in the treatment of accessible metastases in malignant melanoma. *Br J Dermatol* (2007) 156, 337-345.
26. Utikal, J. és mtsai.: Complete remission of multiple satellite and in-transit melanoma metastases after sequential treatment with isolated limb perfusion and topical imiquimod. *Br J Dermatol* (2006) 155, 488-491.
27. Zeitouni, N. C., Dawson, K., Cheney, R. T.: Treatment of cutaneous metastatic melanoma with imiquimod 5% cream and the pulsed dye laser. *Br J Dermatol* (2005) 152, 376-377.
28. Gergely, J., Erdei, A.: Immunológia. Medicina Könyvkiadó Rt. (2000) 379-380.

Érkezett: 2011. II. 22.

Közlésre elfogadva: 2011 VI. 1.