

A malignus melanoma immunterápiájának lehetőségei

Ladányi Andrea

Országos Onkológiai Intézet, Tumor Progressziós Osztály, Budapest

A malignus melanomák - bizonyítottan immunogén voltak ellenére - a legagresszívebb daganatok közé sorolhatók. Ennek egyik lehetséges magyarázata a tumorszövetben jelenlevő T-sejtek szuboptimális aktiválódása. A tumorelles immunválasz felerősítésére számos, antigénspecifikus vagy -nemspecifikus aktív, illetve passzív/adoptív immunterápiás stratégiát teszteltek állatkísérletes modellekben és klinikailag. Különböző antigén-nemspecifikus megközelítésmódok (pl. IFN- α , IL-2), és a specifikus immunterápia autológ ill. allogén daganatsejtek használatán alapuló módozatai több évtizede jelen vannak a melanoma kísérletes kezelési protokolljai között. Az utóbbi években azonosított melanoma-asszociált antigének megismerése magával hozta az ismert antigéneket illetve ezek antigéndetermináns peptidjeit célzó immunterápia térhódítását. Mind melanomasejt-lizátumok, mind antigének ill. peptidok célba juttatására a legígéretesebb lehetőségnek a dendritikus sejtek alkalmazása tűnik, melyek, mint igen hatékony antigénprezentáló sejtek, képesek hatékony T-sejt-válasz kiváltására. Az aktív immunterápia mellett tumorinfiltráló limfociták, illetve antigénspecifikus T-sejt-klónok infúziója is alkalmazható a melanoma elleni immunreakció erősítésére. A publikált immunterápiás vizsgálatokból levonható legfontosabb tanulság, hogy ezen kezelésmódok alkalmazásával, többnyire mérsékelt toxicitás mellett, hosszantartó teljes tumorregresszió érhető el, azonban csak a betegek egy kis hányadában. Felvetődik ezért a megfelelő betegkiválasztás szerepe, mind a megcélzott antigének és HLA molekulák expressziója, mind a betegek általános immunkompetenciája tekintetében. Az immunterápiás kezelési protokollok sarkalatos, egyben máig megoldatlan kérdése az immunrendszer aktivációjának monitorozása, bár az utóbbi években igéretes új módszereket fejlesztettek ki, melyek pontosabb képet mutatnak a pillanatnyi immunaktivitásról. A tumor-reaktív T-sejtek jelenléte a perifériás vérben vagy a daganatszövetben önmagában nem jelenti hatékony immunválasz létrejöttét. Fontos lenne ebből a szempontból a sejtek funkcionális illetve aktiváltsági állapotának vizsgálata. Végül, számos egy antigént célzó immunterápiás klinikai vizsgálatban antigén-negatív klónok kisselektálódását figyelték meg, ami a betegség progressziójához vezetett. A probléma áthidalható antigén-„koktélok” alkalmazásával, vagy teljes tumorsejt immunogénként való felhasználásával. Az immunterápiás kezelésmódok hatásmechanizmusának tisztázása növelheti e stratégiák sikerességét. *Magyar Onkológia 47:113-117, 2003*

Despite their well-documented immunogenicity, malignant melanomas belong to the most aggressive tumor types. A potential explanation for this is the suboptimal activation of tumor infiltrating T cells. In order to boost immune responses against tumors, a variety of treatment modalities have been tested in animal models and in clinical setting. Antigen-nonspecific approaches (e.g., IFN- α and IL-2), as well as active specific immunotherapeutic modalities based on the use of autologous or allogeneic tumor cells have been investigated in clinical trials of melanoma. The identification of melanoma-associated antigens has opened new avenues in antigen-specific immunotherapy. A promising alternative for the delivery of different forms of melanoma antigens is the application of dendritic cells, the most potent antigen presenting cells capable of eliciting efficient T-cell response. Beside active immunotherapy, immune response against melanoma antigens could be increased through the adoptive transfer of tumor infiltrating lymphocytes or antigen-specific T-cell clones. The most important conclusion that can be drawn from the results of published immunotherapy studies is that these modalities are able to induce durable complete tumor regressions, mostly with reasonable toxicity; however, generally only in a minority of patients. This points to the importance of appropriate patient selection, with regard to the expression of the targeted antigens and HLA molecules, as well as to the general immunocompetence of the patients. A crucial and still unsolved question is monitoring immune activation during treatment, although there are promising new tools that could prove useful in this respect. The presence of tumor-reactive CTL in the circulation or in the tumors does not guarantee an efficient immune response. It is important to assess if these T cells are in an activated and functional state. Finally, in several single target antigen-based clinical studies a therapy-induced immunoselection of antigen-negative clones, leading to disease progression, was observed. This could be overcome with the use of antigen cocktails or whole tumor approaches. A better understanding of the mechanisms of action of immunotherapeutic modalities may enhance the success rate of these strategies. *Ladányi A. Possibilities for the immunotherapy of malignant melanoma. Hungarian Oncology 47:113-117, 2003*

Közlésre érkezett: 2003. január 10.
Elfogadva: 2003. március 1.

Levelezési cím: Dr. Ladányi Andrea, Országos Onkológiai Intézet, 1122. Budapest, Ráth György u. 7-9.
Telefon: 224-8700/1155, Fax: 224-8706, E-mail: ladanyi@oncol.hu

Bevezetés

A melanoma egyike a dokumentálhatóan immunogén emberi daganatoknak. Autológ melanomasejtek elpusztítására képes, specifikus CD8⁺, és tumorspecifikus CD4⁺ sejtek izolálhatók melanomák ún. tumor-infiltráló limfocitáiból (TIL) (39, 40). Számos olyan melanoma-asszociált, tumor- vagy melanocita-specifikus antigént leírtak, melyek MHC I illetve II molekulákon történő prezentálás után CD8⁺ illetve CD4⁺ TIL-kat stimulálva, citolízist vagy tumorspecifikus citokintermelést idéznek elő (30). A tumorszövetben jelenlevő, a sejtek felismerésére és elpusztítására képes T-limfociták ellenére a melanomák a legagresszívabb daganatok közé tartoznak. Ennek hátterében többféle, egymást nem kizáró mechanizmus állhat: pl. a melanoma TIL szuboptimális aktiválódása a tumorantigének vagy MHC molekulák nem kielégítő szintű expressziója, az antigénpeptidek nem megfelelő prezentációja, vagy kostimulációs molekulák hiánya következtében (24). Másrészt a daganatsejtek is termelhetnek immunszuppresszív anyagokat, vagy rezisztensek lehetnek a citotoxikus immunsejtek hatásával szemben.

Az eddig azonosított humán melanoma-asszociált antigének közül két HLA-A2-korlátozott antigénnek (Melan-A/MART-1, gp100) tulajdonítanak immundomináns szerepet (30). Mindkét antigént a melanomák túlnyomó többsége kifejezi, bár az expresszió heterogén, és előrehaladott primer, illetve metasztatikus melanomákban az esetek 5–30%-ában az antigének hiányát írták le (8, 16, 17, 27). Az MHC I molekulák elvesztése is egy lehetséges mechanizmus, mely hozzájárulhat a tumorsejtek immunrezisztenssé válásához (27); különböző HLA determinánsok expressziójának csökkenését ill. elvesztését írták le primer melanomák 10–15%-ában és metasztatikusok több mint felében, s ez a prognózissal is összefüggést mutatott (10).

A tumorok elleni immunválaszban elsődlegesnek tekintett sejtközvetített immunitásban szerepet játszó CD8⁺ és CD4⁺ limfociták teljes aktiválása az MHC molekulákon prezentált antigénpeptidnek a T-sejt-receptorral (TCR) történő kölcsönhatása mellett egy ún. kostimulációs szignált is igényel, melyet a kostimulációs molekuláknak (a legjobban jellemzettek: B7-1 és B7-2, CD40) a T-sejtek felszínén talál-

ható receptorokhoz kapcsolódása hoz létre, s hiányában a TCR stimulálása toleranciát idézhet elő (36). A B7 molekulák jelentős mennyiségben kizárólag az ún. professzionális antigénprezentáló sejteken (APC), főként dendritikus sejteken fejeződnek ki, egyéb, nem professzionális APC-ken, pl. monocitákon, B-sejteken csak aktivált állapotban. A nem hematopoietikus eredetű daganatok nagy többsége nem hordoz kostimulációs molekulákat, azonban transzfekcióval való bejuttatásuk fokozott immunogenitáshoz vezet kostimulációs hatásuk következtében (18, 21). Immunhisztokémiai vizsgálattal a B7-1 és B7-2 molekulák melanomasejteken nem voltak kimutathatók, kivéve a spontán regressziót mutató primer melanomákat (7).

A tumorelles immunválasz felerősítésére, az immuntolerancia legyőzésére számos immunterápiás stratégiát fejlesztettek ki és teszteltek állatkísérletes modellekben és klinikai rendszerekben egyaránt. Ezek különböző kategóriákba sorolhatók (1. táblázat); aktív immunterápia esetén, mely lehet antigénspecifikus vagy -nemspecifikus, a meglévő antitumorális immunválaszt próbálják fokozni, míg a passzív/adoptív terápia során effektor sejteket vagy molekulákat juttatnak a szervezetbe. Minthogy melanoma esetén az antitest-alapú megközelítések (akár passzív, akár aktív terápiaként) mérsékelt sikerrel jártak (11, 15), a jelen összefoglalásban a nem-specifikus illetve a mind celluláris, mind humorális immunreakciót kiváltó kezelésmódok mellett a sejt immunválasz stimulálásán alapuló terápiai lehetőségeket ismertetem.

Nem-specifikus immunterápia

A legelső nem-specifikus immunterápiás próbálkozások egyike bakteriális hatóanyagok alkalmazása volt, melyek közül a BCG használata terjedt el legszélesebb körben. Önálló terápiaként ma már csak felszínes hólyagrák lokális kezelésére alkalmazzák, azonban adjuvánsként sok immunterápiás protokoll része.

A citokinek közül az interferon- α (IFN- α) és az interleukin-2 (IL-2) immunterápiás használata a legerősebb. Az IFN- α számos malignus megbetegedés-típusban hatásosnak bizonyult (melanoma, veserák, egyes leukémia- és limfómátípusok, Kaposi-szarkóma). Metasztatikus melanoma esetén kb. 15% válaszarányt eredményezett (komplett + részleges remisszió, CR+PR) (20). Magas rizikójú melanomás megbetegedésben adjuváns alkalmazása ellentmondásosabb (hővebb tárgyalás: Török L., ebben a számban). Az IFN- α hatásmechanizmusa nem teljes mértékben ismert, az immunrendszer különböző komponenseinek stimulálása mellett közvetlen tumorelles és anti-angiogén hatása is ismert.

A melanoma kezelésében kiemelkedő jelentőségű másik citokin, az IL-2 az immunszabályozásban központi szerepet játszik, főként a T-sejtek proliferációját kiváltó hatásán keresztül, de aktivitása kiterjed NK-, B-sejtek és makrofágok stimulációjára is. Metasztatikus melanomás betegekben 10–20%-os válaszarányt eredményez egyedüli reagensként való alkalmazása, ezen belül 3–10%-os komplett

1. táblázat.
Melanomás betegekben alkalmazott immunterápiás megközelítések

Aktív

Nem-specifikus

- Bakteriális eredetű immunstimulánsok (pl. BCG, C. parvum)
- Citokinek (pl. IFN- α , IL-2, IL-12, GM-CSF, TNF- α)

Specifikus

- Tumorsejt-vakcinák (autológ ill. allogén melanomasejt, -lizátum, stb.)
- MAA-alapú vakcinák (peptid, glikolipid, rekombináns vírusba épített MAA-kódoló DNS)
- Dendritikus sejt-vakcinák (MAA-peptiddel vagy tumorsejt-lizátummal „feltöltött”)
- Anti-idiotípus ellenanyag (pl. GD2 gangliozidot utánzó)

Passzív / adoptív

- Tumor-infiltráló limfocita, MAA-specifikus CTL
- Ellenanyag-terápia (pl. GD3 gangliozid ellen)

válással (CR) (1, 32). A nagy dózisú IL-2 hatására CR-be kerülő betegekben különböző lokalizációjú, sokszor kiterjedt metasztatikus regresszióját figyelték meg, a legtöbb esetben tartós tumormentességet eredményezve. A hatásmechanizmus az IL-2 esetében sem teljesen tisztázott; sokáig feltételezték, hogy tumorelles hatását a T-sejt-proliferáció stimulálásán keresztül fejt ki, azonban egy új, génexpressziós chip-vizsgálatra épülő tanulmány arra utalt, hogy a szisztémás IL-2-adoagolás a T-sejtek működését migrációjuk elősegítésével, és közvetetten, az antigén-prezentáló monociták aktiválásán keresztül segíti elő (28). Más, állatkísérletekben hatékonyak bizonyult citokinek, mint az IL-12 és a granulocita-monocita kolóniastimuláló faktor (GM-CSF) klinikai kipróbálása még kezdeti stádiumban van. A tumornekrozis-faktort (TNF- α) főként in-tranzit áttétek kezelésére alkalmazzák izolált végtagperfúzióban, melphalannal együtt (22), vitatott azonban, hogy a TNF- α mennyiben járul hozzá a klinikai hatáshoz.

Aktív specifikus immunterápia

Az aktív specifikus immunterápia számos formáját vizsgálták klinikailag az elmúlt néhány évtized során. Az autológ tumorsejtekkel (általában BCG mint adjuváns mellett) folyó kezdeti próbálkozások mérsékelt válaszarányt eredményeztek (35). Mínt hogy ezek a preparátumok feltételezhetően kis mennyiségű illetve gyenge tumorasszociált antigéneket (TAA) tartalmaznak, a hátrányosságot megnövelt immunogenitáshoz, DNP hapténnel módosított melanomasejtek alkalmazásával próbálták kiküszöbölni (3). Ezekben a kísérletekben a klinikai válasz általában együtt járt a saját daganatsejtek elleni fokozott késői hiperszenzitivitással (DTH) bőrreakció kialakulásával. Érdekes megfigyelés, hogy a DNP-vel módosított melanomasejtekkel történő immunizálás egy – főként CD8⁺ limfocitákból álló – gyulladáshoz vezető reakciót idézett elő az áttétekben a betegek jelentős részében.

Egy másik lehetőség a tumorsejtvakcinák hatékonyságának megnövelésére az immunstimuláns citokinek génjével való transzdukción, mely lokális immunaktivációt képes létrehozni szisztémás toxicitás kiváltása nélkül. Az ilyen génmanipulált tumorsejtek daganatellenes hatékonyságát számos állatkísérletben igazolták. Melanomás betegekben GM-CSF-termelő saját tumorsejtek injektálásával mérsékelt klinikai eredményt értek el, ugyanakkor a daganatsejtekre specifikus DTH-reakció és a metasztatikusokban kialakuló, T- és plazmasejtekből álló krónikus gyulladáshoz vezető reakció jelezte az immunaktivációt a betegek nagy részében (37).

Az allogén tumorsejtvakcinák több formáját is tesztelték klinikai vizsgálatokban (egész sejt-, lizátum-alapú preparátumok, stb.) (5). Ezek a vakcinák mind sejt, mind antitest-alapú immunválasz kiváltására alkalmasak, s ennek mértéke összefüggést mutatott a betegség lefolyásával. A kezelés túlélésre gyakorolt hatását mutató fázis II vizsgálati eredmények biztatóak, azonban csak történeti kontrollhoz történt összehasonlítás, és a terápiás hatás igazolására elindított fázis III vizsgálatok még

folytak, illetve nem mutattak statisztikailag szignifikáns hatást (41).

Az utóbbi évtizedben az egyre növekvő számban azonosított melanoma-asszociált antigének (MAA), illetve ezek T-sejt-determináns epitópjainak megismerése új, antigénspecifikus immunterápiás stratégiák kipróbálására nyújt lehetőséget. A különféle antigénbejuttatási formák közül (rekombináns vírus- ill. baktérium-hordozók, peptidek, RNS vagy DNS, dendritikus sejtek) a könnyen előállítható, biztonságos és reprodukálható peptidvakcinák alkalmazása terjedt el a legszélesebb körben. Ezek a peptidek a tumorantigének olyan darabjainak felelnek meg, melyeket a citotoxikus T-limfociták (CTL) a megfelelő HLA I molekulához kapcsoló formában felismernek. Általában gyenge adjuvánsokkal illetve anélkül adva, MAA-peptidek a melanomás betegek kb. felénél specifikus sejtes immunreakciót váltottak ki, azonban a klinikai hatás korlátozott volt, és gyakran nem találtak korrelációt az immunológiai és a klinikai hatás között (23, 31). Az amerikai National Cancer Institute klinikai vizsgálatában áttétes melanomás betegek kezelése egy (a HLA-A2-kötődés erősítésére) szintetikusán módosított MAA-peptiddel melanoma elleni immunreaktivitást váltott ki a betegek többségében, de jelentős klinikai hatás nélkül. Rejtélyes módon ugyanez a peptid, amennyiben nagy dózisú szisztémás IL-2-kezeléssel együtt adták, objektív tumorregressziót idézett elő a betegek 42%-ában (13/31), ugyanakkor csak néhányban alakult ki (a perifériás vér mononukleáris sejtjeiben mérhető) immunreakció (31). Ez az ellentmondás arra utal, hogy a jelenleg használatos immunológiai tesztek nem felelnek meg terápiamonitorozás céljára, és releváns intermedier végpontokra van szükség a vakcinák aktivitásának mérésére, melyek képesek a klinikai hatás előrejelzésére.

A peptidvakcinációs vizsgálatok kapcsán felmerült másik potenciális probléma az MAA- vagy HLA-negatív tumorsejt-populációk kiszekelálódása az immunizálást követően (12, 24, 29). Elméletileg ez a probléma áthidalható különböző antigénekből származó peptidek keverékének alkalmazásával. A teljes antigén-vakcinák (pl. rekombináns vírussal bejuttatva) több, különböző HLA I és II allél által prezentált epitópot is magukba foglalnak, így HLA-haplotípusuktól függetlenül, szélesebb betegcsoport számára hozzáférhetőek lehetnek, valamint képesek a CD8⁺ sejtek mellett a CD4⁺ limfociták stimulálására is. Ezen vakcinák dokumentált klinikai hatékonysága azonban alacsony (34).

Talán a legígéretesebb megközelítés a tumorelles immunválasz fokozására a dendritikus sejtek (DC) alkalmazása. Ezek a sejtek a leghatékonyabb antigénprezentáló sejtek, melyek állatkísérletes modellekben és emberben egyaránt képesek erős antigénspecifikus CTL-reakció kiváltására. Rákbetegkekből nyert DC-k ex vivo fenntarthatók és „feltölthetők” a különböző formában adott tumorantigénekkal: peptidekkel, egész fehérjékkel vagy sejt-lizátumokkal, illetve transzfektálhatók egy adott tumorantigént kódoló vagy tumorsejtekből izolált DNS-sel vagy RNS-sel. Melanomás betegekben a legtöbb klinikai vizsgálatot MAA-peptidekkel vagy

tumorsejt-lizátumokkal előkezelt DC-kkel végezték. A kísérletek eredménye azt mutatta, hogy az ilyen DC-vaksinák jelentős mellékhatások nélkül képesek MAA-ellenes immunválasz indukálására, és néhány esetben objektív klinikai választ is detektáltak (2, 26, 38). Nestle és mtsai, melanoma-antigén-peptidekkel illetve tumorlizátummal kezelt dendritikus sejtek nyirokcsomóba történő oltását követően 5/16, metasztatikus melanómában szenvedő betegben észleltek klinikai választ, köztük 2 tartós CR-t, és 11 betegben DTH bőrreakciót (26). Egy másik, MAA-peptiddel kezelt DC-kezelést alkalmazó melanoma-vizsgálatban 11 betegből 6-ban figyeltek meg vegyes választ (MR), 8-ban pedig antigén-specifikus CTL-prekurzorok megnövekedett gyakoriságát (38). Két beteg esetében antigén-negatív klónok szelekciója következett be, ami mutatja a csak egy antigént célzó terápia egyik lehetséges hátrányát.

Adoptív immunterápia

A vakcináció mellett (aktív immunterápia) a tumorantigének elleni immunválasz az ezeket felismerő effektor sejtek infúziója útján is erősíthető. A korábbi ilyen irányú kísérletekre példa az *in vitro* felszaporított tumorinfiltráló limfociták (TIL) alkalmazása, a beadott T-sejtek osztódásának fenntartására nagy dózísú IL-2-vel kombinációban. A TIL + IL-2 terápia kb. 30%-os válaszarányt eredményezett metasztatikus melanomás betegekben (33). Ennek a megközelítésnek az „újjaszületéseként” Dudley és mtsai impresszív eredményekről számoltak be TIL-eredetű, *in vitro* felszaporított, szelektált tumorspecifikus T-sejtek adoptív transzferét követően, szintén IL-2-vel kombinálva, megelőző limfodeplecióval kiegészítve a kezelést. 13 metasztatikus melanomás betegük közül 6-ban PR, 4-ben MR alakult ki, és két reagáló betegben a tumorreaktív T-sejtklónok több hónapig fennálló repopulációját figyelték meg (9). Egy párhuzamos vizsgálatban perifériás vérből származó, melanoma-antigének (MART-1 vagy gp100) felismerő CD8⁺ T-sejtklónok infúziója után (IL-2-vel kiegészítve a kezelést) a metasztázisokban a bejuttatott limfociták klónok akkumulációját és néhány minor illetve vegyes választ (MR) figyeltek meg, ugyanakkor több esetben a megcélzott antigén szelektív elvesztését tapasztalták (42).

Következtetések

A publikált immunterápiás vizsgálatokból több tanulság is levonható. Fontos megemlíteni, hogy ezen kezelésmódok alkalmazásával hosszantartó teljes tumorregresszió érhető el, még kiterjedt áttétes megbetegedés esetén is, és általában mérsékelt toxicitás árán, azonban csak a betegek egy kis hányadában. Felvetődik ezért a megfelelő betegkiválasztás szerepe. Az antigén- vagy peptidspecifikus vakcinációs stratégiák esetében fontos lenne a megcélzott antigén és a megfelelő HLA-allél jelenlétének fehérjeszinten történő vizsgálata, amennyiben lehetséges, minden hozzáférhető metasztázisban. Egy beteg különböző áttéteinek a ke-

zelésre mutatott gyakran eltérő reakciója valószínűleg a tumor- és HLA-antigének, apoptotikus szignálmolekulák vagy immunszuppresszív faktorok heterogén expresszióját tükrözi. Egy másik tényező, mely kedvezőtlenül befolyásolhatja az immunterápia határfokát, az, hogy általában előrehaladott stádiumban levő betegeken alkalmazzák, és csak kevés vizsgálatban értékelik a betegek kezelés előtti általános immunkompetenciáját. Sikeres tumor-ellenes immunválasz kialakulása több hónapot is igényelhet (3), így azok a betegek, akiknek életkáltaása 3–4 hónap csupán, kevésbé valószínű, hogy élvezhetik az ilyen kezelések előnyeit. Bár esetenként nagy tömegű áttétek regresszióját is megfigyelték immunterápiás vizsgálatokban, lehetséges, hogy nagyobb klinikai hatás lenne elérhető műtéti terápia kiegészítéseként (adjuváns kezelésben) alkalmazva ezeket.

A kiváltott immunválasz monitorozása, mint az immunterápiás kísérletek alternatív végpontja, sok esetben a klinikai hatással való korreláció hiányát mutatta, ami arra utal, hogy a jelenleg általánosan használt immunológiai tesztek mellett adekvátabb markerekre lenne szükség. Az utóbbi években igéretes új módszereket fejlesztettek ki, melyek a limfociták rövidebb *in vitro* tenyésztése folytán pontosabb képet mutatnak a pillanatnyi immunaktivitásról, pl. az antigénspecifikus T-sejtek gyakoriságát detektáló MHC-peptid tetramer assay, illetve a T-sejtek antigénspecifikus citokintermelését mérő funkcionális tesztek (ELISPOT, citokin flow citometria, kvantitatív RT-PCR) (6, 14). A perifériás vér sejtjein mérhető paraméterek mellett egyre inkább előtérbe kerül a lokálisan, magában a daganatban (primer tumor, metasztázisok) mérhető markerek vizsgálata. A tumorreaktív T-sejtek jelenléte a perifériás vérben vagy magában a daganatszövetben önmagában még nem jelenti hatékony immunválasz létrejöttét. Fontos lenne ebből a szempontból a sejtek funkcionális és aktiváltsági állapotának vizsgálata (4, 13, 19, 25). Másrészt a daganatsejtek is különféle mechanizmusok révén gátolhatják az immunreakció kialakulását illetve elkerülhetik annak károsító hatását (24). Az ezekben a folyamatokban szerepet játszó molekulák expresszióját jelenleg nem vizsgálják rutinszerűen az immunterápiás kísérletekbe bevont betegekben, illetve a kezelés során sem monitorozzák.

Végül, számos egy antigént célzó immunterápiás protokoll alapján végzett klinikai vizsgálat során antigén-negatív klónok kiszelektálódását figyelték meg a nem reagáló tumorokban, ami a betegség progressziójához vezetett (12, 24, 29). Ehhez még hozzájárul a daganatok inherens heterogenitása az antigének kifejeződésére nézve. A probléma áthidalható különböző antigén- ill. peptid-„kódtélok” alkalmazásával, vagy teljes tumorsejt immunogénként való felhasználásával (akár önmagukban, akár DC-vakcinaként). A melanociták malignus transzformációs folyamatához kapcsolódó, vagy a melanomasejtek szaporodásához szükséges molekulákat, mint tumorantigéneket célzó terápiamódozatok esetén kisebb lenne az immunszelekció esélye, így ezek immunterápiás kísérletek ideálisabb célpontjai lehetnének a jövőben.

Irodalom

1. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 17: 2105-2116, 1999
2. Banchereau J, Palucka K, Dhodapkar M, et al. Immune and clinical responses in patients with metastatic melanoma to CD34+ progenitor-derived dendritic cell vaccine. *Cancer Res* 61: 6451-6458, 2001
3. Berd D. Autologous, hapten-modified vaccine as a treatment for human cancers. *Vaccine* 19: 2565-2570, 2001
4. Berd D, Maguire HC Jr, Mastrangelo MJ, Murphy G. Activation markers on T cells infiltrating melanoma metastases after therapy with dinitrophenyl-conjugated vaccine. *Cancer Immunol Immunother* 39: 141-147, 1994
5. Chan AD, Morton DL. Active immunotherapy with allogeneic tumor cell vaccines: present status. *Semin Oncol* 25: 611-622, 1998
6. Clay TM, Hobeika AC, Mosca PJ, et al. Assays for monitoring cellular immune responses to active immunotherapy of cancer. *Clin Cancer Res* 7: 1127-1135, 2001
7. Denfeld RW, Dietrich A, Wuttig C, et al. In situ expression of B7 and CD28 receptor families in human malignant melanoma: relevance for T-cell-mediated anti-tumor immunity. *Int J Cancer* 62: 259-265, 1995
8. De Vries TJ, Smeets M, de Graaf R, et al. Expression of gp100, MART-1, tyrosinase, and S100 in paraffin-embedded primary melanomas and locoregional, lymph node, and visceral metastases: implications for diagnosis and immunotherapy. A study conducted by the EORTC Melanoma Cooperative Group. *J Pathol* 193: 13-20, 2001
9. Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF, et al. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science* 298: 850-854, 2002
10. Ferrone S, Marincola FM. Loss of HLA class I antigens by melanoma cells: molecular mechanisms, functional significance and clinical relevance. *Immunol Today* 16: 487-494, 1995
11. Foon KA, Lutzky J, Baral RN, et al. Clinical and immune responses in advanced melanoma patients immunized with an anti-idiotype antibody mimicking disialoganglioside GD2. *J Clin Oncol* 18: 376-384, 2000
12. Jäger E, Ringhoffer M, Altmannsberger M, et al. Immunoselection in vivo: independent loss of MHC class I and melanocyte differentiation antigen expression in metastatic melanoma. *Int J Cancer* 71: 142-147, 1997
13. Kammula US, Lee K-H, Riker AI, et al. Functional analysis of antigen-specific T lymphocytes by serial measurement of gene expression in peripheral blood mononuclear cells and tumor specimens. *J Immunol* 163: 6867-6875, 1999
14. Keilholz U, Weber J, Finke JH, et al. Immunologic monitoring of cancer vaccine therapy: results of a workshop sponsored by the Society for Biological Therapy. *J Immunother* 25: 97-138, 2002
15. Kirkwood JM, Mascari RA, Edington HD, et al. Analysis of therapeutic and immunologic effects of R24 anti-GD3 monoclonal antibody in 37 patients with metastatic melanoma. *Cancer* 88: 2693-2702, 2000
16. Ladányi A, Kiss J, Somlai B, et al. Immune phenotype of tumor cells and infiltrating cells in human melanoma. *J Tumor Marker Oncol* 14: 61-62, 1999
17. Ladányi A, Kiss J, Somlai B, et al. Tumor antigen expression and distribution of infiltrating cells in primary human melanoma. *Proc Amer Assoc Cancer Res* 41: 511, 2000
18. Ladányi A, Nishimura MI, Rosenberg SA, Yang JC. Tumorigenicity and immunogenicity of murine tumor cells expressing an MHC class II molecule with a covalently bound antigenic peptide. *J Immunother* 23: 36-47, 2000
19. Ladányi A, Somlai B, Gilde K, et al. T-cell activation markers on lymphocytes infiltrating human cutaneous melanoma. *Rev Oncol* 4(Suppl 1): 126-127, 2002
20. Legha SS. The role of interferon alfa in the treatment of metastatic melanoma. *Semin Oncol* 24(Suppl 4): S24-S31, 1997
21. Li Y, McGowan P, Hellström I, et al. Costimulation of tumor-reactive CD4+ and CD8+ T lymphocytes by B7, a natural ligand for CD28, can be used to treat established mouse melanoma. *J Immunol* 153: 421-428, 1994
22. Lienard D, Eggermont AM, Schraffordt Koops H, et al. Isolated perfusion of the limb with high-dose tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha), interferon-gamma (IFN-gamma) and melphalan for melanoma stage III. Results of a multi-centre pilot study. *Melanoma Res* 4(Suppl 1): 21-26, 1994
23. Marchand M, van Baren N, Weynants P, et al. Tumor regressions observed in patients with metastatic melanoma treated with an antigenic peptide encoded by gene MAGE-3 and presented by HLA-A1. *Int J Cancer* 80: 219-230, 1999
24. Marincola FM, Jaffee EM, Hicklin DJ, Ferrone S. Escape of human solid tumors from T-cell recognition: molecular mechanisms and functional significance. *Adv Immunol* 74: 181-273, 2000
25. Mocellin S, Ohnmacht GA, Wang E, Marincola FM. Kinetics of cytokine expression in melanoma metastases classifies immune responsiveness. *Int J Cancer* 93: 236-242, 2001
26. Nestle FO, Alijagic S, Gilliet M, et al. Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor pulsed dendritic cells. *Nat Med* 4: 328-332, 1998
27. Ohnmacht GA, Marincola FM. Heterogeneity in expression of human leukocyte antigens and melanoma-associated antigens in advanced melanoma. *J Cell Phys* 182: 332-338, 2000
28. Panelli MC, Wang E, Phan G, et al. Gene-expression profiling of the response of peripheral blood mononuclear cells and melanoma metastases to systemic IL-2 administration. *Genome Biol* 3: research0035.1-0035.17
29. Riker A, Cormier J, Panelli M, et al. Immune selection after antigen-specific immunotherapy of melanoma. *Surgery* 126: 112-120, 1999
30. Rosenberg SA, Kawakami Y, Robbins PF, Wang R-F. Identification of the genes encoding cancer antigens: implications for cancer immunotherapy. *Adv Cancer Res* 70: 145-177, 1996
31. Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, et al. Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Nat Med* 4: 321-327, 1998
32. Rosenberg SA, Yang JC, White DE, et al. Durability of complete responses in patients with metastatic cancer treated with high-dose interleukin-2. *Ann Surg* 228: 307-319, 1998
33. Rosenberg SA, Yannelli JR, Yang JC, et al. Treatment of patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin 2. *J Natl Cancer Inst* 86: 1159-1166, 1994
34. Rosenberg SA, Zhai Y, Yang JC, et al. Immunizing patients with metastatic melanoma using recombinant adenoviruses encoding MART-1 or gp100 melanoma antigens. *J Natl Cancer Inst* 90: 1894-1900, 1998
35. Safa MM, Foon KA. Adjuvant immunotherapy for melanoma and colorectal cancers. *Semin Oncol* 28: 68-92, 2001
36. Schwartz RH. A cell culture model for T lymphocyte clonal anergy. *Science* 248: 1349-1356, 1990
37. Soiffer R, Lynch T, Mihm M, et al. Vaccination with irradiated autologous melanoma cells engineered to secrete human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor generates potent antitumor immunity in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 13141-13146, 1998
38. Thurner B, Haendle I, Röder C, et al. Vaccination with Mage-3A1 peptide-pulsed mature monocyte-derived dendritic cells expands specific cytotoxic T cells and induces regression of some metastases in advanced stage IV melanoma. *J Exp Med* 190: 1669-1678, 1999
39. Topalian SL, Rivoltini L, Mancini M, et al. Melanoma-specific CD4+ T lymphocytes recognize human melanoma antigens processed and presented by Epstein-Barr virus-transformed B cells. *Int J Cancer* 58: 69-79, 1994
40. Topalian SL, Solomon D, Rosenberg SA. Tumor-specific cytotoxicity by lymphocytes infiltrating human melanomas. *J Immunol* 142: 3714-3725, 1989
41. Wallack MK, Sivanandham M, Balch CM, et al. Surgical adjuvant active specific immunotherapy for patients with stage III melanoma: the final analysis of data from a phase III, randomized, double-blind, multicenter vaccinia melanoma oncolysate trial. *J Am Coll Surg* 187: 69-77, 1998
42. Yee C, Thompson JA, Byrd D, et al. Adoptive T cell therapy using antigen-specific CD8+ T cell clones for the treatment of patients with metastatic melanoma: In vivo persistence, migration, and antitumor effect of transferred T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 16168-16173, 2002