

Beszámoló a „4th International Symposium on the Biology and Immunology of Cutaneous Lymphoma” – Berlin, 2008. januári kongresszusról

Negyedik alkalommal rendezték meg W. Sterry professzor és munkatársai az immár hagyományossá vált konferenciát Berlinben, a cutan lymphomákkal (CL) kapcsolatos, új, elsősorban elméleti ismeretek összefoglalására. A konferencia a hagyományokhoz híven ez évben is kiemelkedően érdekes, magas színvonalú volt, a téma nemzetközi szakértőinek széleskörű részvételével zajlott. A konferencia fő témái az alábbiak voltak: tumorigenezis, tumorok fejlődése, tumorbiológia, apoptózis receptorok, apoptózis szignálok, genomika, új funkcióhoz kapcsolt markerek, immunbiológia, tumor asszociált immunreguláció, új diagnosztikai markerek, diagnosztika és klasszifikáció, transzlacionális stratégia az új terápiákban. A teljesség igénye nélkül az alábbiakban utalunk néhány előadásra.

EBV-related transzkriptok monitorozásáról számoltak be japán kutatók, EBV asszociált T/NK-sejtes lymphoproliferatív betegségekben. Notch1 szignál expressziós mintázatot vizsgáltak CD30+ lymphoproliferatív betegségek alcsoportjaiban, az egyes alcsoportokban eltérő eredményeket kaptak. A holland kutatócsoport a cutan marginalis zóna lymphoma eseteiket transzlokáció, immunfenotípus, immunoglobulin szerkezet és kemokin/cytokín profil alapján analizálta, és klinikai jelentőségét tekintve még nem jellemzett alcsoportokat különítették el.

Ismert, hogy cutan T-sejtes lymphomában (CTCL) a tumorsejtek apoptózis regulációja károsodott. Sézary szindróma (SS) sejtek apoptózis-receptor rezisztenciáját mutatták ki: SS sejtek FasL-ra rezisztensnek bizonyultak, Fas expresszió hiányával. A Fas expressziót mutató esetekben az apoptózis gátló cFLIP overexpresszióját mutatták ki a CD4+/CD26- tumorsejteken, valamint TRAIL rezisztenciát és a tumorsejtek TRAIL receptor 2 hiányát. Hexamer FasL, IFN- α és γ alkalmazása a Fas expresszió fokozódásához vezetett. S. Whittaker és mtsai igazolták, hogy a csökkent Fas expresszió a Fas gén promotor régió hypermetilációjára vezethető vissza.

STAT (signal transducers and activators of transcription) állandó aktivációt/foszforylációt igazoltak lymphoma sejtvonalakban és izolált, friss SS sejteken. Vorinostat (hiszton deacetiláz inhibitor) kezelésre rezisztens esetekben STAT1 nuclearis akkumulációját és a nuclearis pSTAT3 magas szintjét mutatták ki M. Kadin és mtsai, megállapítva, hogy a Vorinostat rezisztens esetekben STAT aktivitást blokkoló ágensek javíthatják a kezelési eredményeket, valamint az adat lehetséges prediktív értékét emelték ki a kezelés eredményességének megítélésében. Jak/Stat 3 inhibitor vizsgálattal SS sejtkultúrán megállapították, hogy a Stat3 aktiváció a SS sejtek malignus transzformációjában alapvető szerepet játszik, gátlása jövőbeni terápiák alapja lehet.

NF- κ B szignál konstitutív aktivációját és kulcsszerepét mutatták ki a CTCL sejtek túlélésében és kemorezisztenciájában, a molekuláris mechanizmus vizsgálatát új terápiás targetek kifejlesztése céljából tartják döntőnek.

P. Ortiz-Romero és mtsai cDNA array-vel eltérő cytokín szignál, T-sejt receptor szignál, NF- κ B szignál génextpressziót mutattak ki PUVA/IFN- α terápiára reagáló és nem reagáló korai MF esetekben.

NAV3 génről – a 12 kromoszóma deléciót A. Ranki és mtsai mutatták ki SS-ban – újabb adatokat közöltek: egyéb lymphomákban és szolid tumorokban (tüdő, agy, colorectalis carcinoma) is kimutattak NAV3 gén aberrációt. FISH technikával NAV3 deléciót igazoltak CL-ben és allélvesztést tüdő carcinomában. (A francia munkacsoport nem erősítette meg CL-ben az eredményeket). FISH és CHG vizsgálattal 7 és 8 kromoszóma eltéréseket (vesztést ritkábban) mutattak ki W. Sterry és mtsai.

A holland munkacsoport és az EORTC Cutan Lymphoma csoportja nagyobb beteganyagon megerősítette a diffúz nagy B-sejtes lymphoma leg-type eseteiben a 9p21.3 vesztést, és igazolták, hogy ez rossz prognózist jelent.

M. Bagot és mtsai további adatokat közöltek az általuk kimutatott KIR3DL2/CD158 receptorról (killer cell Ig-like receptor), diagnosztikus értékéről. Kimutatták, hogy az aktivátor receptorok részt vehetnek a Sézary sejtek expansziójában, valamint kimutatásuk diagnosztikus értékű a benignus erythrodermáktól való elkülönítésben.

Új markerről számoltak be C. Assaf és mtsai a lymphomatoid papulosis és ALCL elkülönítésére: TRAF1 (tumor necrosis factor receptor associated factor1): a TRAF család tagja, a TNFR szignál intracelluláris komponense, főleg aktivált lymphocytákon expresszálódik, valószínűleg a sejtek apoptózis iránti érzékenységet befolyásolja. Erős TRAF1 expressziót mutattak ki lymphomatoid papulosisban (84%), míg a primer és szekunder cutan ALCL tumorsejtek nem expresszálták (7%).

R. Willemze beszámolt az új WHO 2008 klasszifikációról, amely tartalmazza az EORTC és WHO/EORTC klasszifikációkban szereplő CL kategóriákat, így feleslegessé téve a CL-k külön klasszifikációját.

Terápiás előadások:

Korai stádiumú CTCL-ben ún. „skin directed” terápia javasolt: steroid, fototerápia, röntgenkezelés, teljes test elektronbesugárzás. Ezek egymagukban vagy interferonnal, retinoiddal, rexinoiddal, fotoferezissel, kemoterápiával kombinálva is adhatók. Előrehaladott CTCL-ben a következők javasoltak: rexinoid, HDAC inhibitor (pl. vorinostat), denileukin diftotox, zanolimumab (anti-CD4), alemtuzumab (anti-CD52), MDX-060 (anti-CD30), purin

nukleozid foszforiláz inhibitor (forodesine), nagy tumortömeg esetén liposzómális doxorubicin.

Sézary szindróma első vonalbeli kezelésére az extracorporalis fotoferezis, interferon- α , denileukin diftotox, másodvonalbeli kezelésére a bexaroten és alemtuzumab javasolt. Ez utóbbi egy humanizált anti-CD52 monoklonális antitest, subcutan adható. Hatására a keringő Sézary sejtek száma csökken, a viszketés és nyirokcsomómegnagyobbodás regrediál, a komplett remisszió aránya 29,4% a 4. héttől. Mellékhatásai: thrombocytopenia, anémia, CMV reaktiváció, szepszis.

A CTCL tumorsejtek között vannak CD25+, CD25- és bizonytalan CD25 esetek. Alacsony és magas dózisú denileukin diftotox (Ontak[®]) kezelést hasonlítottak össze, a reagáló esetek aránya 30,6% volt. Mellékhatások: capillaris leak szindróma, túlérzékenységi reakciók, fertőzések fokozott kockázata.

A lenalidomide a talidomidnál erősebb, de kevesebb mellékhatással rendelkező talidomid analóg, immunmodulátor, antiangiogén és direkt citotoxikus hatású. Mycosis fungoides Ia-IVb stádiumban, Sézary szindrómában per os adva a parciális remisszió aránya 29% volt.

A vorinostat (hiszton deacetiláz inhibitor), 400 mg/nap per os dózisban hatásosnak bizonyult perzisztáló, progresszív vagy rekuráló mycosis fungoidesben és Sézary szindrómában. A reagálásig eltelt átlagidő IIb stádiumban vagy afelett 56 nap volt, a progresszióig eltelt idő több mint 9,8 hónap. Egy másik hiszton deacetiláz inhibitor, a panobinostat hatásosságát vizsgálják mycosis fungoides Ib-IVa stádiumban és Sézary szindrómában. Mellékhatásai: fáradékonyság, hasmenés, thrombocytopenia, leukopenia, anémia, anorexia, hányinger, de a kardiális mellékhatás, a QT megnyúlás nem jelentős.

A hosszú távú remissziót vizsgálta egy amerikai munkacsoport allogén hemopoetikus őssejt transzplantáció után. A graft egy nem manipulált, G-CSF által mobilizált őssejt, HLA identikus rokontól vagy nem rokontól. 12 előrehaladott vagy refrakter CTCL-ben szenvedő betegnél alkalmazták (4 MF tumoros stádium, 2 Sézary szindróma, 2 erythrodermás MF, 1 folliculotrop MF, 1 agresszív epidermotrop CD8+ lymphoma, 1 gamma-delta lymphoma, 1 CD30 negatív perifériás T-sejtes lymphoma). Minden beteg javult, a komplett remisszió 83%-os volt. 9 esetben észleltek akut GvHD-t (1 fatális), 4-nél krónikus GvHD-t.

Új terápiás megközelítés az intralézionálisan alkalmazható adenovírus-alapú immunterápia. A TG1042 (Ad5IFN- γ) egy deficiens 5-ös típusú adenovírus (Ad5) replikáción alapul, mely hordozza a humán IFN- γ gént kódoló nukleotid szekvenciát. A tumorelles (antiproliferatív, immunmoduláló, antiangiogén) hatás az IFN- γ cytokin hatásán alapul. CTCL betegeknél a reagálási arány 57%-os, CBCL betegeknél 100%-os volt. Mellékhatások: lokális bőrreakciók, influenza-szerű tünetek, fáradékonyság.

Másik újdonság az intralézionálisan adható ún. onkolitikus kanyaróvírus alkalmazása. Ez egy olyan legyengített vírus, mely a tumorsejtekhez specifikusan kötődve azokat feloldja. 5 CTCL-ben szenvedő betegen vizsgálták hatását, IFN α -val történt előkezelés után.

Relapszusban szenvedő folliculus centrum lymphomás és diffúz nagy B-sejtes lymphomás betegeket kezeltek radioaktív Y⁹⁰ izotóppal jelölt anti-CD20 antitesttel (Zevalin[®]). 19 hónapos utánkövetés során a reagálás mértéke 100%-os volt, a komplett remisszióig eltelt átlagidő 4,5 hét, a relapszusig eltelt átlagidő 12 hónap.

Marschalkó Márta dr.

Erős Nóra dr.