

Vaccination som behandling af modermærkekræft

2. ÅRGANG - NUMMER 2 - SEPTEMBER 2003

Sammenfatning

- Der diagnosticeres i Danmark hvert år ca. 950 tilfælde af modermærkekræft (malignt melanom), som i en del tilfælde kan sprede sig til andre organer. Der dør hvert år mere end 200 danskere af sygdommen.
- Standardbehandlingen er kirurgisk fjernelse af modermærket og af eventuelle metastaser i nærliggende lymfeknuder. Der findes i dag ikke nogen effektiv adjuverende medicinsk behandling herefter. Ved meget tynde melanomer er overlevelsen næsten 100%, med lymfeknudemetastaser er prognosen væsentlig ringere, og med fjernmetastaser er prognosen yderst dårlig. Den samlede 5-års-overlevelse for modermærkekræft er ca. 80%.
- Den nye behandling, melanomvaccination, anvendes til at bekæmpe etablerede kræftsvulster samt til at forebygge tilbagefald af sygdommen efter operation for modermærkekræft. Den adskiller sig dermed afgørende fra traditionel, profylaktisk vaccination fx mod influenza. Der savnes i høj grad detaljeret viden om såvel de immunologiske mekanismer ved som den kliniske effekt af melanomvaccination.
- To vacciner, Melacine og CancerVax, er relativt langt fremme i udvikling og afprøvning. Førstnævnte blev godkendt i Canada i 1999, men producenten har endnu ingen planer om at søge om godkendelse i Europa, og en godkendelse i USA kræver yderligere dokumentation for Melacines kliniske effekt og sikkerhed.
- Der er talrige forsøg i gang med forskellige melanomvacciner. Flere store randomiserede, kontrollerede undersøgelser - gerne med dansk deltagelse - er nødvendige for en eventuel godkendelse af disse vacciner. Der vil inden for de kommende 2-3 år næppe være godkendte vacciner her i landet til rutinemæssig behandling af malignt melanom.

Sygdommen og patientgrundlaget

Der findes tre typer hudkræft, basalcellekræft, pladecellekræft og modermærkekræft (malignt melanom). Sidstnævnte er mere ondartet end de andre former for hudkræft, idet den kan sprede sig til andre organer gennem lymfesystemet eller gennem blodbanen [1]. Modermærkekræft forekommer hyppigst hos voksne, men kan i sjældne tilfælde ses hos børn og unge. Sollysets ultraviolette stråler menes at være den vigtigste årsag til udvikling af sygdommen [2].

I Danmark diagnosticeres årligt ca. 950 nye tilfælde af modermærkekræft. Det er en af de kræftformer, som har den kraftigst stigende incidens, idet der er sket en fordobling af incidensen hvert 15. år gennem de seneste 60 år [2]. Lidt over 200 danskere dør hvert år af sygdommen [1;3].

Nuværende behandling

Dansk Melanom Gruppe har udarbejdet retningslinjer for diagnose, behandling og efterfølgende kontrol af patienter med modermærkekræft. Behandlingen er de seneste 20 år foregået efter bestemte retningslinjer [2] og består primært af operation, hvor almindeligvis de plastikkirurgiske afdelinger fjerner modermærket. Metastaser i nærliggende lymfeknuder fjernes kirurgisk, medens metastaser i andre lymfeknuder-regioner og andre organer må behandles medicinsk.

Adjuverende kemoterapi har været anvendt til højrisikopatienter, men tilsyneladende uden at det har forbedret overlevelsen. Kemoterapien gav generelt respons hos ca. 15-30%, og kun af få måneders varighed. Derfor anvendes kemoterapi ikke rutinemæssigt i Danmark til denne patientgruppe.

Behandling med høje doser af interleukin-2 har en effekt hos ca. 15-20% af patienterne, med langvarigt totalt svind af sygdommen hos ca. 1/3 af disse, men kan kun anvendes til en begrænset del af patientgruppen grundet dets bivirkninger.

Patienten tilbydes som regel kontrol på sygehuset i 5 år, efter at det maligne melanom er fjernet, og derpå i 5 år hos sin egen læge [3].

Jo tidligere primær behandling iværksættes, jo større chance for helbredelse, idet overlevelsen afhænger af tumortykkelsen. Ved ikke-metastaserede, meget tynde melanomer er 5-års-overlevelsen næsten 100%, faldende til under 50% ved en tykkelse over 4 mm. Patienter med lymfeknudemetastaser uden samtidig andre metastaser har efter kirurgisk fjernelse en 5-års-overlevelse på ca. 30%. Prognosen for patienter med fjernmetastaser er yderst dårlig. Samlet er 5-års-overlevelsen for modermærkekræft ca. 80% [4].

Ny behandling

Melanomvaccination skal medvirke i bekæmpelsen af kræftsvulster og forebygge tilbagefald af sygdom hos patienter efter operation for modermærkekræft – en adjuverende behandling. Dermed adskiller den sig afgørende fra traditionel, profylaktisk vaccination, fx mod influenza, der anvendes før udsættelse for virus. Der savnes i høj grad detaljeret viden om såvel de immunologiske mekanismer ved som den kliniske effekt af melanomvaccination.

Formålet med kræftvaccination er at understøtte en effektiv aktivering af patientens eget immunforsvar, så kræftcellerne, men ikke de normale celler, dræbes. For at immunsystemet specifikt skal kunne genkende og dræbe kræftcellerne, må disse kunne skelnes fra raske celler. Det er i visse tilfælde muligt, fordi kræftceller indeholder særlige proteiner, der kan være antigene, hvilket vil sige, at de kan genkendes af immunsystemet og dermed aktivere immunforsvaret [5;6].

Vaccinen kan bestå af et eller nogle få antigener, fx kemisk fremstillede peptider, der repræsenterer større eller mindre dele af et kræftprotein. Hele kræftproteiner kan også anvendes, enten oprenset fra patientens egne eller fra andre patienters tumorceller eller produceret i laboratoriet. Kræftceller fra én enkelt patient kan have flere forskellige antigener, hvorfor det formentlig er en fordel at anvende en kræftvaccine med et bredt panel af forskellige tumorantigener.

Gennem den seneste tid har der været meget fokus på en ny

vaccinetype, dendritcellevaccine der fremstilles fra patientens egne hvide blodlegemer og tilsættes antigen, før de returneres til patienten ved indsprøjtning [8]. Da behandlingen således er patientspecifik, er den også mere omstændelig.

Internationalt er der gennem en årrække forsket i forskellige melanomvacciner, men udviklingen er stadig i en tidlig fase, hvor behandlingseffekt og mulige bivirkninger undersøges ved forskellige opbygninger af vaccinen. De to vacciner, der er længst fremme i udvikling, er Melacine og CancerVax. Førstnævnte er et registreret lægemiddel i Canada, godkendt som terapeutisk vaccine til behandling af metastaserende malignt melanom. CancerVax er endnu ikke et registreret lægemiddel, men vaccinen har vist sig interessant i hidtidige forsøg, og en stor placebokontrolleret undersøgelse er i gang. Både Melacine og CancerVax er baserede på proteiner isoleret fra tumorceller fra andre melanompatienter. Tumorcellerne er dyrket i laboratoriet for at opnå tilstrækkeligt materiale til gentagne vaccinationsbehandlinger.

I nogle tilfælde anvendes materiale fra flere forskellige patienter, hvorved et bredt spektrum af tumorantigener typisk er repræsenteret. Det øger principielt chancen for en effektiv immunstimulation, men til gengæld kan det være vanskeliggøre at fremstille et helt ensartet vaccineprodukt.

En lang række andre melanomvacciner er under udvikling og klinisk afprøvning. Flere har vist sig så interessante i de indledende kliniske studier, at de nu testes i store randomiserede, kontrollerede forsøg. Et eksempel på en mulig effektiv vaccine er Oncophage, der består af såkaldte heat shock-protein-komplekser og fremstilles af patientens eget metastasevæv [9].

Anvendelse i Danmark

Der findes i dag ingen lægemiddelgodkendte melanomvacciner i Danmark. Behandling med melanomvaccine er derfor hidtil udelukkende foregået i kliniske forsøg.

På Herlev Universitetshospital pågår et fase I/II-studie, hvor nogle patienter med malignt melanom tilbydes behandling med en vaccine bestående af patientens egne dendritiske celler tilsat peptider. Også på universitetshospitalerne i Århus og Odense er der et fase I/II-studie i gang, hvor sådanne patienter behandles, her med en vaccine bestående af genetisk modificerede T-celler.

Endelig er der iværksat en stor europæisk undersøgelse med dansk deltagelse, hvor visse patienter efter operation for ma-

ligt melanom randomiseres til enten observation (standard-behandling) eller vaccination med en GM2-vaccine [2].

Evidens

Klinisk forskning i kræftvacciner har fundet sted i de seneste 15-20 år, og da malignt melanom er en af de mest immunogene former for kræft, blev de tidligste vaccineforsøg gennemført på patienter med modermærkekræft.

Effektivitet: Melacine er testet i en multicenter fase III-undersøgelse, hvor 140 patienter med metastaserende malignt melanom blev randomiseret til enten Melacine og lavdosis cyclophosphamid eller 4-stofs kemoterapi [10]. Der beskrives tumorreduktion hos 10% og længerevarende sygdomsstabilisering hos 10-20% af patienterne i begge behandlingsgrupper. Der var således ikke forskel på sygdomsrespons og overlevelse, men der blev registreret færre bivirkninger af vaccinen. Data fra studiet er kun publiceret i et tidsskrift uden peer review [10]. Registrering af Melacine som lægemiddel i Canada er baseret på disse data samt på en metaanalyse af alle behandlingsmuligheder for metastaserende malignt melanom, hvor man fandt den længste mediane overlevelse på 11 måneder ved behandling med Melacine.

Melacine er desuden testet i et større randomiseret observations-kontrolleret studie af patienter opereret for mellemtykke melanomer men uden lymfeknudemetastaser [11]. Man fandt ingen signifikant forbedring af recidivfri eller samlet overlevelse, men en undergruppe på 97 Melacine-vaccinerede patienter med særlige vævstyper havde tilsyneladende en forbedret sygdomsfri 5-års overlevelse (83% mod 59% af de ikke-vaccinerede) [12].

Da det nuværende datagrundlag var utilstrækkeligt til en FDA-godkendelse af Melacine, blev det andet store fase III-Melacine-forsøg planlagt primo 2002. Men, det er ikke igangsat, og producenten overvejer nu næste skridt i produktudviklingen [13].

CancerVax er testet i et fase II-studie med 83 patienter opereret for tykt, primært malignt melanom uden lymfeknudemetastaser [14]. Her fandt man en signifikant forbedret 5-års sygdomsfri og samlet overlevelse hos patienter med høj antistofproduktion efter vaccination. En stor placebo-kontrolleret undersøgelse er i gang for at afklare, om CancerVax sammen med operation kan forbedre overlevelsen for melanompatienter med lokal, avanceret sygdom og eventuelt lymfeknudemetastaser.

CancerVax er desuden undersøgt på 263 patienter med udbredt malignt melanom [15]. Efter bortoperation af samtlige

metastaser fik godt halvdelen af patienterne CancerVax. Efterfølgende analyser viste en signifikant bedre 5-års overlevelse på 39% hos de vaccinerede patienter mod 20% hos de ubehandlede. Disse data er grundlag for en randomiseret multicenterundersøgelse, som nu er i gang på 40 kræftcentre i USA, Europa og Australien.

Dendritcellevaccine blev i et af de første kliniske studier testet til behandling af kun 16 patienter med metastaserende malignt melanom [16]. Hos 11 patienter opnåede man positiv immunreaktion, og 7 havde respons på behandlingen. Der er siden publiceret en række studier, som bekræfter, at dendritcellevaccination kan inducere respons, men der er anvendt mange forskellige former for vaccination, patientmaterialerne er små og heterogene, og der er fortsat ikke påvist en klinisk betydende effekt på overlevelsen. Dette behandlingsprincip bør derfor fortsat udvikles, men det bør ske som led i protokollerede undersøgelser [17].

Oncophage-vaccinen er tidligt i sin udviklingsfase, og der foreligger kun små fase II-studier, heriblandt et lille studie på 39 patienter med metastaserende malignt melanom, hvor enkelte patienter rapporteres at have opnået tumorsvind eller længerevarende sygdomsstabilisering [9]. En klinisk kontrolleret, europæisk multicenterundersøgelse studerer nu effekten af adjuverende behandling med Oncophage efter bortoperation af metastaser fra malignt melanom.

Ud over de omtalte studier er der for tiden alene i USA 5 igangværende randomiserede, kontrollerede fase III-forsøg, og 23 fase I- og fase II-forsøg med melanomvaccine [18]. Flere store randomiserede, kontrollerede undersøgelser - gerne med dansk deltagelse - er nødvendige før en eventuel registrering af vaccinerne. Der vil inden for de kommende 2-3 år næppe være registrerede vacciner her i landet til rutinemæssig behandling af malignt melanom.

Sikkerhed: De akutte bivirkninger ved de fleste vacciner er begrænsede. Typisk ses depigmentering af hudområder samt hævelse og kløe på stedet, hvor vaccinen er injiceret.

Der er en teoretisk risiko for, at melanomvaccination kan medføre autoimmune bivirkninger ud over depigmentering, og dermed skade patientens normale celler og organer. Den risiko øges formodentlig ved anvendelse af mere potente vacciner. Endelig er der potentiel risiko for, at vaccinen hæmmer i stedet for at aktivere immunresponsen, hvilket i så fald vil fremme sygdomsudviklingen.



Omkostninger

Der foreligger ingen sundhedsøkonomiske studier af behandling med melanomvaccine. Prisen på Melacine-vaccine i Canada svarer til ca. 25.000 kroner per behandlet patient [13]. Da behandlingerne gives som enkelte indsprøjtninger, foregår de typisk ambulant og kræver normalt ikke indlæggelse.

Referencer

1. Daugaard G. Modermærkekræft (malignt melanom). www.sundhed.dk. Besøgt 2002.08.22.
2. Drzewiecki KT, von der Maase H. Melanoma malignum cutis. *Ugeskr Laeger* 2002; 164(23):3031-3035.
3. Alsbjørn B, Partoft S. Fakta om modermærkekræft. www.cancer.dk. Besøgt 2002.08.22.
4. Engeland A, Haldorsen T, Dickman PW, Hakulinen T, Møller TR, Storm HH, Tulinus H. Relative survival of cancer patients - a comparison between Denmark and the other Nordic countries. *Acta Oncol* 1998; 37(1):49-59.
5. Andersen MH, Schmidt H, Gehl J, von der Maase H, Straten P. Immunoterapi af cancersygdomme. *Ugeskr Laeger* 2002; 164(23):3008-3016.
6. Rosenberg SA. The identification of cancer antigens: impact on the development of cancer vaccines. *Cancer J Sci Am* 2000; 6 Suppl 2:S142-S149.
7. Renner C, Kubuschok B, Trumper L, Pfreundschuh M. Clinical approaches to vaccination in oncology. *Ann Hematol* 2001; 80(5):255-266.
8. Svane IM, Soot ML, Buus S, Johnsen HE. Clinical application of dendritic cells in cancer vaccination therapy. *APMIS* 2003; 111(7-8) 818-834.
9. Belli F, Testori A, Rivoltini L, et al. Vaccination of metastatic melanoma patients with autologous tumor-derived heat shock protein gp96-peptide complexes: clinical and immunologic findings. *J Clin Oncol* 2002; 20(20):4169-4180.
10. Mitchell MS. Perspective on allogeneic melanoma lysates in active specific immunotherapy. *Semin Oncol* 1998; 25(6):623-635.
11. Sondak VK, Liu PY, Tuthill RJ, et al. Adjuvant immunotherapy of resected, intermediate-thickness, node-negative melanoma with an allogeneic tumor vaccine: overall results of a randomized trial of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002; 20(8):2058-2066.
12. Sosman JA, Unger JM, Liu PY, et al. Adjuvant immunotherapy of resected, intermediate-thickness, node-negative melanoma with an allogeneic tumor vaccine: impact of HLA class I antigen expression on outcome. *J Clin Oncol* 2002; 20(8):2067-2075.
13. Corixa Corporation, Canada. Personlig kommunikation, 2003.07.16.
14. DiFronzo LA, Gupta RK, Essner R, et al. Enhanced humoral immune response correlates with improved disease-free and overall survival in American Joint Committee on Cancer stage II melanoma patients receiving adjuvant polyvalent vaccine. *J Clin Oncol* 2002; 20(15):3242-3248.
15. Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, et al. Prolonged survival after complete resection of disseminated melanoma and active immunotherapy with a therapeutic cancer vaccine. *J Clin Oncol* 2002; 20(23):4549-4554.
16. Nestle FO, Alijagic S, Gilliet M, et al. Vaccination of melanoma patients with peptide or tumor-lysate-pulsed dendritic cells. *Nat Med* 1998; 4(3):328-332.
17. Schuler G, Schuler-Thurner B, Steinman RM. The use of dendritic cells in cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2003; 15(2):138-147.
18. National Cancer Institute. www.cancer.gov/clinical_trials. Besøgt 2003.08.30