

Dendritcellebaserede cancervacciner – klinisk anvendelse

Forskningsleder Inge Marie Svane, læge Annika Berntsen, læge Redas Trepiakas & adjunkt Anders Elm Pedersen

Amtssygehuset i Herlev, Onkologisk og Hæmatologisk Afdeling, og Københavns Universitet, Panum Institut, Medicinsk Anatomisk Institut

Resume

Dendritcellebaserede cancervacciner er en specifik form for immunterapi, som har udvidet spektret af terapeutiske behandlingsmuligheder til cancerpatienter. I prækliniske og kliniske studier, hvor mere end 1.000 cancerpatienter har modtaget dendritcellevaccination, har man påvist, at immunforsvaret kan aktiveres til en specifik reaktion mod kræftcellerne, og at det ligeledes er muligt at opnå klinisk respons hos en mindre andel af patienterne. Behandlingen er fortsat eksperimentel og bør derfor foregå i veldefinerede protokoller, der har til formål at forbedre behandlingseffekten.

Terapeutiske cancervacciner baseret på dendritceller (DC) er en eksperimentel form for immunterapi til cancerpatienter. Med vaccinerne stiles der mod at eliminere cancerceller via en målrettet aktivering af immunsystemet, samtidig med at man skåner kroppens raske celler [1, 2]. Dette er muligt, fordi cancerceller indeholder tumorantigener (Ag), som principielt er fremmede for kroppen og derfor kan starte en specifik immunreaktion. En liste over identificerede tumor-Ag kan findes på Cancer immunitys hjemmeside på internettet og omfatter tumorspecifikke Ag, såsom produkter af muterede gener eller virusderiverede proteiner og tumorassocierede proteiner såsom overudtrykte normale proteiner [3].

En immunreaktion mod en tumor kan begynde spontant ved f.eks. intratumoral nekrose via tumorproducerede cytokiner, eller immunreaktionen kan induceres ved vaccination. Immunologisk tolerance (f.eks. anergi, ignorans eller immuncelledeletion [4]) kan på den anden side forårsages af andre cytokiner, toleransfremmende molekyler, persisterende høj Ag-niveau eller mangel på aktiveringssignaler. Hos mange cancerpatienter findes der tegn på, at immunsystemet på et tidspunkt har genkendt og reageret på tilstedeværelsen af tumor-Ag, men immunsystemet har ikke været i stand til at nedkæmpe cancercellerne pga. toleransudvikling. Den kliniske situation ved terapeutisk cancervaccination er således langt vanskeligere end ved den kendte forebyggende form for vaccination og kræver derfor mere intensiv aktivering af immunresponsen eller kombination med andre behandlingsformer [5]. Et bredt spektrum af cancervacciner bestående af et eller flere tumor-Ag, f.eks. peptid- eller proteinpræparationer

kombineret med forskellige typer adjuvans er under klinisk afprøvning. Herunder er anvendelse af professionelle Ag-præsenterende celler i form af DC tilsat tumor-Ag en af de lovende muligheder. Udnyttelsen af DC som vaccineadjuvans kan enten foregå ved in vivo-aktivering i patienten f.eks. ved anvendelse af granulocyt/makrofag-kolonistimulerende faktor (GM-CSF) eller ved in vitro-aktivering. I denne oversigtsartikel gennemgås den del af feltet, hvor vaccinationsstrategien er baseret på, at DC genereres og manipuleres i laboratoriet, før de gives tilbage til patienten.

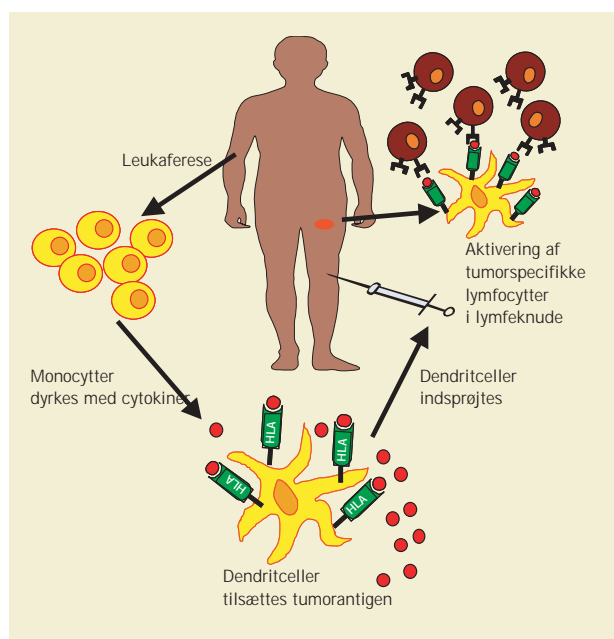
Dendritceller

DC stammer fra lymfoide eller myeloide progenitorceller i knoglemarven [6]. Forskellige undertyper af DC (plasmacytoide celler, interstitielle celler og Langerhanske celler) residerer i det perifere væv; f.eks. hud, lunger og tarm, hvor de som umodne DC er i stand til at optage indtrængende Ag (virus eller bakteriebestanddele). Umodne DC udtrykker blandt andet toll like receptorer, der gør dem i stand til at genkende bakterier og apoptotiske celler og endocytose proteiner. Optagelse af Ag ledsaget af aktiverende signaler inducerer opmodning af DC, som via en balanceret nedregulering af kemokinreceptorerne CCR-5 og CCR-6 og opregulering af CCR-7 påvirker dem til at migrere til de regionale lymfeknuder. Samtidig opreguleres expressionen af kostimulatoriske molekyler (CD80, CD86 og CD40) og adhæsionsmolekyler (CD54, CD58, CD83 mfl.) samt produktion af cytokiner (bl.a. IL-12, IL-2, IFN α).

På DC'ernes overflade findes Ag eller dele af Ag bundet til vævstypemolekylerne (HLA), og det er via disse komplekser, at DC interagerer med Ag-specifikke T-lymfocytter, der udgør effektordelen af det adaptive immunsystem. Præsentation af Ag foregår på HLA klasse I-molekyler til CD8⁺cytotoksiske T-lymfocytter og på HLA klasse II-molekyler til CD4⁺ T-hjælper-lymfocytter. DC har desuden en unik evne til krydspræsentation, hvorved cytotoxisk respons mod ekstracellulære Ag sikres [7]. DC betragtes som den mest effektive Ag-præsenterende celle med en unik evne til at stimulere T-lymfocytrespons og drive det i Th1-, Th2- og Th3-retning eller inducere tolerans [8].

Fremstilling og aktivering af DC til klinisk brug

Optagelsen af konventionel vaccine (Ag + adjuvans) er diffus og sker via flere slags celler; DC, B-lymfocytter og makrofager, hvilket gør vaccinen mindre effektiv, end hvis udelukkende professionelle Ag-præsenterende DC var involveret. Ved DC-baseret vaccination fremstilles DC i cellekulturer og



Figur 1. Fremstilling og behandling med dendritcellebaseret cervaccine.

tilsættes Ag før indsprøjtning, herved flyttes Ag-optagelse og aktivering af DC fra *in vivo* til *in vitro* [9].

DC kan fremstilles fra patientens eget blod f.eks. fra et leukafereprodukt (Figur 1). I laboratoriet isoleres monocytterne og videreudvikles til umodne DC ved stimulation med cytokiner, typisk GM-CSF og interleukin-4 i 5-7 dage. Yderligere aktivering/opmodning kan opnås ved tilsætning af supplerende cytokiner. I flere tidligere kliniske studier har man brugt ikkeaktiverede (umodne) DC, men da resultater både fra *in vitro*- og *in vivo*-studier har vist, at umodne DC kan inducere tolerans i stedet for immunitet, anvendes der i de fleste studier nu aktiverede (modne) DC. Hidtil har den mest anvendte »cocktail« til opmodning af DC været tilsætning af PGE2 α , IL-1 β , TNF α og IL-6. Det har dog vist sig, at en blanding af IFN γ , TNF α , IL-1 β og IFN α er mere effektiv til at stimulere IL-12 produktion i DC og dermed fremme T-lymfocytrespons [10]. Der er flere nye stoffer under afprøvelse til fremstilling og aktivering af DC, og det er meget sandsynligt, at den bedste kombination ikke er fundet endnu [11]. Kvaliteten af de fremstillede DC vurderes ved måling af overflademarkører og cytokiner med betydning for den stimulatoriske kapacitet [12].

Det tumor-Ag, der tilsættes, kan have forskellige former, f.eks. syntetisk fremstillede peptider, der direkte binder til DCs HLA, eller helt protein, der optages af DC og derefter præsenteres via binding til HLA. Der kan tilsættes et eller flere veldefinerede Ag, alternativt kan hele proteinekstrakter (lysater) fra autologe eller allogene tumorceller anvendes. Tumorlysater indeholder et bredt spektrum af Ag, også de endnu ukarakteriserede, og kan dermed teoretisk give mulighed for en bredere immunaktivering.

Den enkelte behandling består typisk af en indsprøjtning med 1-10 millioner Ag-bærende DC enten subkutant, intradermalt eller intranodalt.

Kliniske undersøgelser af dendritcellebaserede cervacciner

Siden det første kliniske DC-baserede vaccinationsstudie blev publiceret i 1995, er mere end 1.000 kræftpatienter blevet behandlet med DC-vaccination, og der er udført mere end 100 fase I-, II- og III-studier [13]. Der er fortsat stor forskningsaktivitet inden for området og mange igangværende kliniske studier, en amerikansk oversigt findes på NIH's hjemmeside under clinical trials.

DC-vaccinationsterapi er afprøvet ved de fleste former for maligne lidelser, men langt de fleste studier er udført på malignt melanom, renalcellekarcinom, prostatacancer og hæmatologiske cancers og oftest på patienter med svært dissemineret sygdom. Studierne har hidtil været små og præget af store variationer i de anvendte metoder til fremstilling og administration af DC-vaccinerne (Tabel 1). Også de forskellige metoder, der er anvendt til monitorering af både immunrespons og det kliniske respons, vanskeliggør sammenligning af studierne.

Hos en del af de behandlede patienter er der blevet induceret immunrespons, mens det kliniske respons er mere beskedent og varierer mellem 0% og 40% i de enkelte studier, ligesom varigheden af responset er meget variabelt. Oftest beskrives sygdomsstabilisering (SD), men partielt (PR) og komplet respons (CR) er også observeret.

Dendritcellevaccination ved specifikke cancersygdomme

I det følgende gennemgås enkelte udvalgte studier inden for de specifikke cancersygdomme, der er publiceret flest studier om. En oversigt er endvidere givet i Tabel 2 ud fra søgning i PubMed med anvendelse af kriterierne: dendritic cell vaccination og cancertypen f.eks. lung cancer.

Malignt melanom

Malignt melanom er den sygdomsgruppe, hvorom der er lavet flest studier med DC-baseret vaccinationsbehandling om. I 2003 blev resultaterne af et fase I/II-melanomstudie [14], hvor DC pulset med autologe melanomceller blev anvendt, publiceret.

Seks ud af 12 patienter, der fuldførte behandlingen, opnåede klinisk respons, heraf havde tre patienter langvarigt CR på >33->55 måneder. Der var bedst effekt af behandlingen hos patienter med lav tumorbyrde. I et nyligt publiceret studie blev en DC-hybridvaccine undersøgt [15]. Hybridcellerne blev fremstillet ved elektrofusion af autologe tumorceller og allogene DC.

Tyve patienter med dissemineret malignt melanom, alle kraftigt forbehandlet, blev inkluderet. Hos størstedelen udvikledes der immunrespons mod forskellige tumor-Ag, og

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Studiedesignvariable.

DC-kilde
DC-opmodningsgrad
Anvendelse af DC-nedfrysning
Antal DC pr. vaccination
Administrationsvej
Vaccinationsantal og -interval
Antigenmål
Anvendt antigenpræparation
Adjuvans
Kombination med andre behandlingsmodaliteter
Kliniske og immunologiske evalueringsundersøgelser

DC: dendritcelle.

otte ud af 17 evaluerbare patienter havde kliniske respons. En patient opnåede CR med regression af alle subkutane metastaser og var fortsat i CR efter 58 måneder. En patient havde blandet respons, mens seks patienter havde SD.

Et større fase III-studie med randomisering mellem dacarbacin- og peptidpulsede DC til metastatisk melanom blev stoppet præmaturt i 2004, da en interimanalyse på 108 patienter ikke viste signifikant bedre respons eller overlevelse [16]. Efterfølgende analyser indikerede en effekt hos en undergruppe af patienter med vævstypen HLA-A2.

Renalcellekarcinom

Der er publiceret 13 kliniske studier med metastaserende renalcellekarcinom, og i alt er 170 patienter blevet behandlet. I det største studie blev 35 patienter inkluderet og behandlet med autologe DC pulset med autologt tumorlysat [17]. Ti ud af 27 evaluerbare patienter havde klinisk respons, heraf to med CR, en med PR og seks med SD. Hos 11 testede patienter udvikledes der immunrespons mod et kontrol-Ag efter behandlingen.

Colonkræft og lungekræft

I et fase I-studie fra 2001 [18] blev 12 patienter med enten avanceret coloncancer eller ikkesmåcellet lungekræft behandlet med autologe DC pulset med et karcinoembryonalt antigen (CEA)-peptid og et carrier-protein (KLH). Fem patienter havde klinisk respons, heraf to med CR. Immunrespons, målt som induktion af CEA-specifikke CD8-T-celler, blev observeret hos syv ud af 12 patienter og korrelerede med klinisk respons.

Lymfom

Ti patienter med kutant T-celle-lymfom, der var refraktære over for standardbehandling, blev i et studie, der blev publiceret i 2003, behandlet med autologe DC pulset med tumorlysat og KLH. Halvdelen af patienterne havde klinisk respons, heraf fire PR og en CR. Klinisk respons var forbundet med lav tumorbyrde [19]. I et studie fra 2002 blev 35 patienter med non-Hodgkins lymfom vaccineret med DC pulset med tumororderiveret idiotypeprotein. Fire ud af ti patienter med målbar sygdom havde klinisk respons, heraf to CR, en PR og en molekylær respons. Femogtyve patienter blev vaccineret efter første serie kemoterapi. Ved langtidsopfølgning af disse patienter havde otte fortsat ingen tegn på sygdom, en havde minimal restsygdom, og syv havde stabil sygdom. Hos 24 ud af 33 patienter medførte vaccinationen T-celle-respons mod idiotype Ag [20].

Prostatacancer

Der er netop offentliggjort resultater fra et af de første fase III-studier med anvendelse af DC-vaccinationsbehandling [21]. Studiet er et dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III studie. I alt indgik der 127 patienter med progressiv metastatisk prostatacancer, 82 blev randomiseret til behandling med autologe DC pulset med det prostataspecifikke Ag *prostatic*

Tabel 2. Dendritcellevaccinationsterapi – publicerede kliniske forsøg.

Malignitet	Antal studier	Antal patienter	Klinisk respons
Malignt melanom	27	422	18 CR, 30 PR, 4 MR, 36 SD
Renalcellekarcinom	13	170	3 CR, 6 PR, 2 MR, 57 SD
Mammacancer	6	49	5 PR, 1 SD
Prostatacancer	9	291	3 CR, 19 PR, 6 SD
Lungecancer	5	50	4 SD ^a
Gastrointestinale kræftformer	4	48	2 PR, 1 MR, 7 SD
Karcinom (lungekarcinom eller gastrointestinalkarcinom)	5	95	2 CR, 3 MR, 7 SD ^b
Hoved- og halscancer	1	16	2 PR
Gynækologiske cancere	3	24	3 SD
Blærecancer	1	4	1 CR, 2 PR
Glioblastom/astrocytom	6	59	7 PR, 1 MR, 4 SD
Lymfom	3	49	14 CR, 1 PR, 7 SD, 1 MRS ^c
Leukæmi	3	8	Ingen klinisk respons
Myelomatose	8	75	19 CCR, 4 PR, 1 SD ^d

CR: komplet respons, PR: partielt respons, MR: mikset respons, SD: stabil sygdom, MRS: minimal restsygdom, CCR: kontinuert komplet remission.

a) To studier uden angivelse af klinisk respons. b) Et studie uden angivelse af klinisk respons.

c) Otte CR, syv SD og en MRS efter kemoterapi og DC-vaccination. d) Nitten CCR og en SD efter stamcelletransplantation og DC-vaccination.

Tabel 3. Bivirkninger i forbindelse med dendritcellevaccination.

Feber
Lokal reaktion ved injektionsstedet
Fatigue
Vitiligo
Smertes
Myalgi
Kulderystelser
Kvalme/opkastning
Diare
Udslæt
Trombocytopeni
Positiv anti-DNA
Positiv antityroideaantistof
Øget antinukleært antistof-titer

acid phosphatase (PAP), mens 45 patienter blev randomiseret til kontrolarmen. I *intention to treat*-populationen var der ikke signifikant forskel på tid til progression mellem de to grupper ($p=0,061$). I en subgruppeanalyse påvist det dog, at patienter med en Gleason-score <7 både havde signifikant længere tid til progression ($p=0,001$) og forlænget overlevelse ($p=0,047$). Der var ligeledes et signifikant højere T-celle-respons rettet mod det anvendte Ag i den behandlede gruppe. Denne fase III-undersøgelse er således det første randomiserede studie, hvor man påviser forlænget overlevelse efter DC-vaccinationsbehandling.

Bivirkninger i forbindelse med dendritcellevaccinationsterapi

Da de fleste tumor-Ag også er selv-Ag, har der været bekymring for, om behandlingen kunne inducere autoimmunitet. Generelt har de mest dominerende bivirkninger dog været lokalreaktioner ved injektionsstedet, feber, tumorsmerter og diare (**Tabel 3**) [13]. Hos enkelte patienter med malignt melanom er der observeret udvikling af vitiligo efter DC-vaccination [22] og dannelse af autoantistoffer uden klinisk betydning [23]. Da der hele tiden sker udvikling inden for behandlingen, er det imidlertid vigtigt, at der også fremover foretages en nøje toksicitetsvurdering af patienterne.

Monitorering af tumorspecifikt T-celle-respons

Monitorering af CD8+ T-celle-responset mod de anvendte tumor-Ag er afgørende for at kunne evaluere forløbet af en cancertvaccination. Flere immuno-*assays* er udviklet til dette formål, og de hyppigst anvendte er i dag baseret på tetramer-teknologi eller ELISPOT-*assays* [24]. Ved tetramer-teknologien kan antallet af T-celler med tumor-Ag-specifikke T-celle-receptorer kvantificeres vha. flowcytometri. ELISPOT-teknikken er derimod et ELISA-lignende *assay*, hvor antallet af tumor-Ag-specifikke IFN- γ -producerende T-celler kan måles. Begge *assays* kan måle Ag-specifikke T-celle-frekvenser ned til ca. 1:10.000-1:50.000.

Af praktiske grunde måles T-celle-reaktiviteten oftest i perifert blod, men det er formentlig ikke den optimale kilde,

meget taler for, at de drænerende lymfeknuder er et bedre alternativ [25]. Også analyser af tumorinfiltrerende T-celler fra biopsier giver et bedre estimat af den tumorspecifikke T-celle-reaktivitet [26]. At måling er foretaget fra perifert blod forklarer måske, at der i flere tilfælde er set klinisk respons på trods af en ringe T-celle-reaktivitet mod de anvendte epitoper. En anden forklaring kan være, at et klinisk respons oftest ses ved epitopspredning [27, 28], dvs. det fænomen at vaccination mod et tumor-Ag udløser et initialt kraftigt T-celle-medieret drab af tumorceller, hvorved der stimuleres immunreaktion mod andre og nye tumor-Ag.

Behandling af brystcancer med dendritcellevaccination i Danmark

På Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital, er brystcancerpatienter med metastatisk sygdom gennem de seneste tre år blevet tilbudt protokollert behandling med en DC-vaccine baseret på autologe DC pulset med seks forskellige vildtypepeptider fra tumor-Ag p53. Patienterne var vævstype HLA-A2-positive og havde progredierende sygdom, oftest forbehandlede med adskillige former for kemoterapi og/eller anti-hormoner. Resultaterne fra fase I-delen af studiet viste, at der ikke er særlige bivirkninger i forbindelse med behandlingen. Immunreaktion på vaccinen kunne påvises hos en del af de behandlede patienter, og hos nogle patienter var der tegn på, at vaccinen bremsede sygdommen i en periode [29].

I fase II-delen af studiet blev yderligere 25 brystcancerpatienter med progredierende sygdom inkluderet [30]. I denne del af studiet havde ca. en tredjedel af patienterne tegn på klinisk effekt af behandlingen, primært i form af SD i op til 15 måneder, mens enkelte havde mindre regression af tumorlæsioner. Den kliniske effekt blev underbygget af flere biomarkører, således var effekten afhængig af p53-ekspression i tumoren og forbundet med faldende eller stabile laktatdehydrogenaseværdier. Ligeledes blev et T-celle-respons mod de anvendte p53-peptider hyppigst påvist hos patienter med klinisk effekt.

En protokollert behandling kan nu tilbydes brystcancerpatienter tidligere i recidivforløbet, hvor patienterne har mindre sygdomsbyrde og bedre immunkapacitet. Endvidere er forsøgsbehandlingen etableret til patienter med metastatisk malignt melanom og renalcellekarcinom, hvor også tumor-Ag survivin [31] og telomerase [32] samt autologt eller allogent tumorcellelysat er inkluderet.

Dendritcellevaccination kombineret med kemoterapi eller strålebehandling

Radioterapi og kemoterapi er de to væsentligste cancerbehandlingsmodaliteter, og det vil derfor være oplagt at forsøge at kombinere DC-terapi med disse behandlingsformer. I dyremodeller har doxorubicin og paclitaxel givet forud for vaccination medført øget antitumoraktivitet af den efterfølgende vaccination [33]. *Rosenberg et al* har påvist 50% responsrate ved

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

behandling af patienter med dissemineret melanom med tumorspecifik T-celle-terapi forudgået af behandling med fludarabin og cyklofosamid [28]. I et nyligt publiceret, mindre studie med patienter med RCC peges der endvidere på, at kombination med cyklofosamid medfører øget effekt af DC-vaccination [34]. Kontrolleret immunablation synes altså at kunne øge den kliniske effekt af en efterfølgende immunterapi. En mulig mekanisme for denne effekt er en eliminering af de immunsupprimerende, regulatoriske T-celler (CD4+, CD25+ T_{reg}) [35]. En anden mekanisme kan være eliminering af konkurrerende memory-T-celler med uønsket specificitet. Adskillige fase I- og II-studier, hvori man kombinerer systemisk kemoterapi og vaccinationsterapi, er nu undervejs.

Radioterapiinduceret celledød i form af apoptose og nekrose er ofte en potent metode til lokalbehandling af cancer, men har i sig selv ikke kurativt potentiale ved mere dissemineret sygdom. Den strålingsudløste celle- og vævs-kade kan dog udnyttes immunologisk, idet den medfører frigivelse af store mængder tumor-Ag og starter inflammatoriske reaktioner, der giver de nødvendige »faresignaler« for DC-migration og optagelse af Ag og DC-opmodning samt øger immunogeniciteten af tumorcellerne [36]. I dyrestudier er det således påvist, at lokal strålebehandling med efterfølgende intratumoral injektion af DC kan øge det tumorspecifikke T-celle-respons og dermed behandlingseffekten [37].

Dendritcellevaccination i kombination med targeteret behandling

Resultater fra kliniske forsøg har vist, at vaccineinduceret immunrespons kan øges ved specifikt at fjerne T_{reg}. In vivo-eliminering af CD25+ T_{reg} med fusionsproteinet ONTAK (IL-2-toksin) før vaccination med RNA-transfekteerde DC medførte således øget cytotoxisk immunitet [38].

Et andet mål er cytotoxisk T-lymfocyt-relateret protein (CTLA-4), der udtrykkes på T-celler og hæmmer deres aktivering. Præliminære data viser, at CTLA-4-blokerende anti-stof kan fjerne en tilkommet hæmning af et vaccineinduceret immunrespons [27]. Der er imidlertid behov for yderligere kliniske studier for at påvise, om disse former for supplerende immunmodulation også effektivt kan øge det kliniske respons ved vaccinationsbehandling.

Konsoliderende vaccinationsbehandling er afprøvet på hæmatologiske patienter efter behandling med hhv. imatinib og rituximab (anti-CD20), hvor det bidrog til øget immunitet og forlænget klinisk respons [39, 40].

Konklusion

Behandling med DC-vacciner er fortsat eksperimentel, og der findes derfor hverken her eller i udlandet et standardbehandlingstilbud på nuværende tidspunkt. DC-vaccination kan således ikke erstatte etablerede behandlinger som operation, kemoterapi og strålebehandling, og den anvendes typisk først ved avanceret sygdom, når de øvrige behandlingsformer er

forsøgt. Det kan synes rimeligt at foretage den initiale toksicitetsvurdering i denne gruppe patienter, men avanceret sygdom medfører påvirkning af almentilstanden og immunsystemet, hvilket forringer og i værste fald eliminerer muligheden for en reel vurdering af immunologisk og klinisk behandlingseffekt. Betydelig mere »immunologisk« oplagt er det at behandle patienter med begrænset sygdomsbyrde eller i adjuverende sammenhæng.

I mange fase I/II-studier vises der lovende resultater, men overordnet mangler man fortsat afgørende viden om den optimale vaccineopbygning samt om, hvilke patienter der kan have gavn af behandlingen. Fra prækliniske studier akkumuleres nærmest eksponentielt viden om DC-biologi, vaccineopbygning og immunregulation, hvilket nødvendiggør fortsatte kliniske studier til optimering af de mange behandlingsvariable samt afprøvning af lovende kombinationsbehandlinger. Der er derfor et stort behov for at udvikle mere standardiserede studiedesign med klart definerede kliniske, biologiske og immunologiske endepunkter samt forbedring og standardisering af metoder til monitorering af immunrespons.

Korrespondance: Inge Marie Svane, Onkologisk Afdeling 54B1, Amtssygehuset i Herlev, DK-2730 Herlev. E-mail: Inge.m.svane@dadlnet.dk

Antaget: 11. juli 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Banchereau J, Palucka AK. Dendritic cells as therapeutic vaccines against cancer. *Nat Rev Immunol* 2005;5:296-306.
- O'Neill DW, Adams S, Bhardwaj N. Manipulating dendritic cell biology for the active immunotherapy of cancer. *Blood* 2004;104:2235-46.
- Novellino L, Castelli C, Parmiani G. A listing of human tumor antigens recognized by T cells: March 2004 update. *Cancer Immunol Immunother* 2005;54:187-207.
- De Visser KE, Schumacher TN, Kruisbeek AM. CD8+ T cell tolerance and cancer immunotherapy. *J Immunother* 2003;26:1-11.
- Morse M, Chui S, Hobeika A et al. Recent developments in therapeutic cancer vaccines. *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2:108-13.
- Banchereau J, Briere F, Caux C et al. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2000;18:767-811.
- Heath WR, Belz GT, Behrens GM et al. Cross-presentation, dendritic cell subsets, and the generation of immunity to cellular antigens. *Immunol Rev* 2004;199:9-26.
- Rutella S, Lemoli RM. Regulatory T cells and tolerogenic dendritic cells: from basic biology to clinical applications. *Immunol Lett* 2004;94:11-26.
- Banchereau J, Pacesny S, Blanco P et al. Dendritic cells: controllers of the immune system and a new promise for immunotherapy. *Ann N Y Acad Sci* 2003;987:180-7.
- Mailliar RB, Wankowicz-Kalinska A, Cai Q et al. alpha-type-1 polarized dendritic cells: a novel immunization tool with optimized CTL-inducing activity. *Cancer Res* 2004;64:5934-7.
- Bettelli E, Kuchroo VK. IL-12- and IL-23-induced T helper cell subsets: birds of the same feather flock together. *J Exp Med* 2005;201:169-71.
- Pedersen AE, Thorn M, Gad M et al. Phenotypic and functional characterization of clinical grade dendritic cells generated from patients with advanced breast cancer for therapeutic vaccination. *Scand J Immunol* 2005;61:147-56.
- Ridgway D. The first 1000 dendritic cell vaccines. *Cancer Invest* 2003;21:873-86.
- O'Rourke MG, Johnson M, Lanagan C et al. Durable complete clinical responses in a phase I/II trial using an autologous melanoma cell/dendritic cell vaccine. *Cancer Immunol Immunother* 2003;52:387-95.
- Trefzer U, Herberth G, Wohlan K et al. Tumour-dendritic hybrid cell vaccination for the treatment of patients with malignant melanoma: immunological effects and clinical results. *Vaccine* 2005;23:2367-73.

16. Schadendorf D, Nestle FO, Broecker E-B et al. Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) as first-line treatment of patients with metastatic melanoma: Results of a prospective-randomized phase III study. ASCO Annual Meeting Proceedings 2004, 7508.
17. Holtl L, Zelle-Rieser C, Gander H et al. Immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma with tumor lysate-pulsed autologous dendritic cells. Clin Cancer Res 2002;8:3369-76.
18. Fong L, Hou Y, Rivas A et al. Altered peptide ligand vaccination with Flt3 ligand expanded dendritic cells for tumor immunotherapy. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98:8809-14.
19. Maier T, Tun-Kyi A, Tassis A et al. Vaccination of patients with cutaneous T-cell lymphoma using intranodal injection of autologous tumor-lysate-pulsed dendritic cells. Blood 2003;102:2338-44.
20. Timmerman JM, Czerwinski DK, Davis TA et al. Idiotype-pulsed dendritic cell vaccination for B-cell lymphoma: clinical and immune responses in 35 patients. Blood 2002;99:1517-26.
21. Schellhammer PF, Herschberg RM. Immunotherapy with autologous antigen presenting cells for the treatment of androgen independent prostate cancer. World J Urol 2005;23:47-9.
22. Krause SW, Neumann C, Soruri A et al. The treatment of patients with disseminated malignant melanoma by vaccination with autologous cell hybrids of tumor cells and dendritic cells. J Immunother 2002;25:421-8.
23. Cranmer LD, Trevor KT, Hersh EM. Clinical applications of dendritic cell vaccination in the treatment of cancer. Cancer Immunol Immunother 2004;53:275-306.
24. Yee C, Greenberg P. Modulating T-cell immunity to tumours: new strategies for monitoring T-cell responses. Nat Rev Cancer 2002;2:409-19.
25. Slingluff CL, Jr., Petroni GR, Yamshchikov GV et al. Immunologic and clinical outcomes of vaccination with a multiepitope melanoma peptide vaccine plus low-dose interleukin-2 administered either concurrently or on a delayed schedule. J Clin Oncol 2004;22:4474-85.
26. Kammula US, Lee KH, 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 1999;163:6867-75.
27. Ribas A, Glaspy JA, Lee Y et al. Role of dendritic cell phenotype, determinant spreading, and negative costimulatory blockade in dendritic cell-based melanoma immunotherapy. J Immunother 2004;27:354-67.
28. Rosenberg SA, Dudley ME. Cancer regression in patients with metastatic melanoma after the transfer of autologous antitumor lymphocytes. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101(suppl 2):14639-45.
29. Svane IM, Pedersen AE, Johnsen HE et al. Vaccination with p53-peptide-pulsed dendritic cells, of patients with advanced breast cancer: report from a phase I study. Cancer Immunol Immunother. 2004;53:633-41.
30. Svane IM, Pedersen AE, Johnsen HE et al. Vaccination with wild-type p53 peptide-pulsed dendritic cells in patients with advanced breast cancer. Results from a phase II study. Breast Cancer Res Treat 2004;88:S246.
31. Andersen MH, Pedersen LO, Becker JC et al. Identification of a cytotoxic T lymphocyte response to the apoptosis inhibitor protein survivin in cancer patients. Cancer Res 2001;61:869-72.
32. Vonderheide RH, Domchek SM, Schultze JL et al. Vaccination of cancer patients against telomerase induces functional antitumor CD8+ T lymphocytes. Clin Cancer Res 2004;10:828-39.
33. Eralp Y, Wang X, Wang JP et al. Doxorubicin and paclitaxel enhance the antitumor efficacy of vaccines directed against HER 2/neu in a murine mammary carcinoma model. Breast Cancer Res 2004;6:R275-R283.
34. Holtl L, Ramoner R, Zelle-Rieser C et al. Allogeneic dendritic cell vaccination against metastatic renal cell carcinoma with or without cyclophosphamide. Cancer Immunol Immunother 2004.
35. Von Boehmer H. Mechanisms of suppression by suppressor T cells. Nat Immunol 2005;6:338-44.
36. Hatfield P, Merrick A, Harrington K et al. Radiation-induced cell death and dendritic cells: potential for cancer immunotherapy? Clin Oncol R Coll Radiol 2005;17:1-11.
37. Chen Z, Xia D, Bi X et al. Combined radiation therapy and dendritic cell vaccine for treating solid tumors with liver micro-metastasis. J Gene Med 2005;7:506-17.
38. Vieweg J, Su Z, Dannull J. Enhancement of antitumor immunity following depletion of CD4+CD25+ regulatory T cells. ASCO Annual Meeting Proceedings 2004;23:164.
39. Abruzzese E, Bocchia M, Trawinska M et al. Peptide-vaccine treatment associated with imatinib in patients with residual CML disease is able to induce both immunologic response and molecular remission. ASCO Annual Meeting Proceedings 2005;23:167.
40. Koc ON, Redfern C, Wiernik P et al. Successful anti-Id T-cell responses to Id-KLH immunotherapy in B-cell depleted patients with follicular lymphoma (FL) may prolong TTP after rituximab: Phase II trial of Favld. ASCO Annual Meeting Proceedings 2005;23:168.

Dendritcellebaseret cervaccine

Stud.med. Stefan K. Burgdorf, professor Mogens H. Claesson & professor Jacob Rosenberg

Amtssygehuset i Gentofte, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling D, og Københavns Universitet, Panum Institutet, Medicinsk-anatomisk Institut

Ud over at der i dag er kommet flere behandlingsmuligheder til cancerpatienter, er de eksisterende, både inden for kirurgien og inden for onkologien, blevet mere raffinerede. Immunterapi af cancer har en mere end 100-årig historie bag sig, først og fremmest med anvendelse af uspecifik immunostimulation af cancerpatienter med bakterieekstrakter som Coleys ekstrakt, BCG, IFN- α og IL-2 [1]. Siden 1960'erne er der blevet publiceret resultater fra over hundrede fase I- og fase II-

undersøgelser med specifik immunterapi, hvor der som immunogener er anvendt dræbte tumorceller, tumorcellelysater, tumorderiverede antigener eller peptider [1]. En af de nyeste behandlingsmuligheder i den specifikke immunterapi af cancer er injektion af autologe dendritceller, der ex vivo er blevet opformeret og udsat for tumor-antigen/peptid [2].

Formålet med nærværende statusartikel er at beskrive mulighederne for cancerimmunterapi med dendritceller og perspektiverne i dette.

Historisk overblik

Dendritcellen blev første gang beskrevet og navngivet i 1973 af *Steinman & Cohn* [3]. Cellen blev beskrevet som en stor stellet celle med et cytoplasma, der bestod af mange pseudopodier af varierende størrelse og form. Celleformen strakte sig fra bipolar til stellet, og cellen ændrede konstant form og størrelse. Derfor valgte man at kalde cellen for »dendritcelle«.